ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE 1981 N° 26

Contribution à l'étude des Anthelminthiques Nématocides utilisables chez les Bovins.

Facteurs de variation et limites de leur éfficacité.

THESE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE
(diplôme d'Etat)
présentée et soutenue publiquement en 1981
devant
L'UNIVERSITE PAUL-SABATIER DE TOULOUSE
par

Bernard, Jacques, André LEFEBVRE
Né le 11 Janvier 1958 à WASQUEHAL (Nord)

JURY :

Président :

M. LARROUY, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.

Assesseurs :

M. DORCHIES, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. TAINTURIER, Agrégé à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

AENVT

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNEE 1981 N° 26

Contribution à l'étude des Anthelminthiques Nématocides utilisables chez les Bovins.

Facteurs de variation et limites de leur éfficacité.

THESE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE
(diplôme d'Etat)
présentée et soutenue publiquement en 1981
devant
L'UNIVERSITE PAUL-SABATIER DE TOULOUSE
par

Bernard, Jacques, André LEFEBVRE
Né le 11 Janvier 1958 à WASQUEHAL (Nord)

JURY :

Président :

M. LARROUY, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.

Assesseurs :

M. DORCHIES, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. TAINTURIER, Agrégé à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

UNIV.
LEIDEN
HBL

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

DIRECTEUR ..... M. LAUTIE

DIRECTEURS HONORAIRES ..... MM. PONS
FLORIO

PROFESSEURS HONORAIRES ..... MM. BRIZARD
BERTHELON
SAURAT

PERSONNEL ENSEIGNANT

CHAIRE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Professeur titulaire ..... M. GODFRAIN
Professeur sans Chaire ..... Mme BURGAT-SACAZE

Pharmacie et Toxicologie

CHAIRE DE PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET MEDICALES

Professeur titulaire ..... MM. RICO
Professeur sans chaire ..... BRAUN
Maître-Assistant ..... BENARD

Physique Biologique et Médicale
Chimie Biologique et Médicale

CHAIRE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Professeur titulaire ..... MM. PAVAUX
Maître-Assistant ..... LIGNEREUX
Maître-Assistant ..... SAUTET

Anatomie descriptive - Extérieur -
Anatomie appliquée - Tératologie.

CHAIRE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

Professeur titulaire ..... MM. RUCKEBUSCH
Professeur sans Chaire ..... FARGEAS
Maître-Assistant Agrégé ..... TOUTAIN

Physiologie - Pharmacodynamie et
Thérapeutique

CHAIRE D'HISTOLOGIE - ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Professeur titulaire ..... MM. VAN HAVERBEKE
Professeur sans Chaire ..... CABANIE
Maître-Assistant Agrégé ..... MAGNOL

Histologie - Embryologie
Anatomie Pathologique

CHAIRE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

Professeur titulaire ..... MM. LABIE
Maître de Conférences ..... EECKHOUTTE
Maître-Assistant Agrégé ..... Mme BENARD

Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie
des Denrées Alimentaires d'Origine Animale

CHAIRE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

Professeur titulaire ..... MM. DORCHIES
Maître de Conférences ..... FRANC
Maître-Assistant ..... DUCOS DE LAHITTE

Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

CHAIRE DE SEMIOLOGIE ET PATHOLOGIE MEDICALE DES EQUIDES ET CARNIVORES

Professeur titulaire ..... MM. LESCURE
Maître de Conférences ..... GUELFI

Sémiologie et Pathologie Médicale des
Equidés et Carnivores.
Législation Vétérinaire et Déontologie
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Professeur titulaire ..... MM. TOURNUT
Maître de Conférences ..... BEZILLE
Maître-Assistant ..... JOUGLAR

Sémiologie et Pathologie Médicale du
Bétail et des Animaux de Basse-Cour -
Clinique - Clinique ambulatoire

CHAIRE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

Professeur titulaire ..... MM. CAZIEUX
Maître-Assistant Agrégé ..... GENEVOIS
Maître-Assistant ..... AUTEFAGE

Propédeutique et Sémiologie Chirurgicale
Technique Chirurgicale - Pathologie Chirurgicale
Clinique

CHAIRE DE PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION

Professeur titulaire ..... MM. FERNEY
Professeur sans Chaire ..... ROYAL
Maître-Assistant Agrégé ..... TAINTURIER

Sémiologie et Propédeutique
Pathologie de la Reproduction - Obstétrique
Clinique

CHAIRE DE MALADIES CONTAGIEUSES - ZOONOSES - LEGISLATION SANITAIRE

Professeur titulaire ..... MM. CHANTAL
Maître de Conférences ..... GANIERE
Maître-Assistant ..... PICAVET

Maladies contagieuses - Zoonoses
Législation Sanitaire

CHAIRE DE PATHOLOGIE GENERALE - MICROBIOLOGIE - IMMUNOLOGIE

Professeur titulaire ..... MM. LAUTIE
Maître-Assistant ..... PELLERIN

Microbiologie - Immunologie
Pathologie Générale

CHAIRE DE ZOOTECHNIE ET ECONOMIE RURALE

Professeur titulaire ..... MM. QUEINNEC
Professeur sans Chaire ..... DARRE
Maître-Assistant ..... Mme QUEINNEC

Ethnologie - Génétique appliquée
Hygiène Générale - Zootechnie - Elevage
Economie Générale et des Productions Animales

CHAIRE D'ALIMENTATION

Professeur titulaire ..... MM. FALIU
Professeur sans Chaire ..... GRIESS

Botanique appliquée et Bromatologie
Agronomie - Alimentation

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs ANGELIER, ARMENGAUD, AUVERGNAT, BLANC, BOURBON, COMBES, COMBRET, CROS, FERNET, LE BIHAN, MAZENC, RIVES.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

A MES PARENTS,

A ODILE.

A CEUX QUE J'AIME.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LARROUY
de l'Université Paul Sabatier de Toulouse

Nous vous remercions d'avoir bien voulu
présider notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE

A Monsieur le Professeur DORCHIES

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qui nous a accueilli avec tant de gentillesse et de sympathie dans son Service

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance et de notre admiration.

A Monsieur le Professeur TAINTURIER

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Nous vous remerçions d'avoir bien voulu faire partie de notre Jury de Thèse.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES ANTHELMINTHIQUES NEMATOCIDES UTILISABLES CHEZ LES BOVINS.

FACTEURS DE VARIATION ET LIMITES DE LEUR EFFICACITE.

PLAN

INTRODUCTION

Première partie : METHODES D'ETUDE DE L'ACTIVITE DES ANTHELMINTHIQUES

A) LES TESTS STANDARDS

B) LES TESTS D'EFFICACITE SUR LES LARVES

C) CONCLUSION : ANALYSE DES RESULTATS

Deuxième partie : ETUDE DES DIFFERENTS ANTHELMINTHIQUES

A) CLASSIFICATION SELON LES GROUPES CHIMIQUES

B) CLASSIFICATION SELON LE SPECTRE D'ACTIVITE

I) Anthelminthiques actifs sur les seuls nématodes gastro. intestinaux

II) Anthelminthiques actifs sur les nématodes gastro.intestinaux et respiratoires

III) Anthelminthiques polyvalents actifs sur les vers ronds et les vers plats

1) Anthelminthiques actifs sur les nématodes et les cestodes

2) Anthelminthiques actifs sur les nématodes, les cestodes et les trématodes.

IV) Antiparasitaires nématocides, insecticides et acaricides

C) MECANISME D'ACTION

I) Bases physiologiques expliquant l'activité des anthelminthiques

1) L'absorption des nutriments

2) Les métabolismes intermédiaires

3) La coordination neuromusculaire .

II) Interférences avec le métabolisme énergétique
III) Interférences avec le fonctionnement neuromusculaire

Troisième partie : MODALITES D'EMPLOI ET CONSEQUENCES DE LEUR UTILISATION

A) MODE D'ADMINISTRATION
I) Voies
1) La voie digestive
2) La voie parentérale
3) La voie percutanée

II) Répétitions éventuelles
1) Le traitement des animaux malades
2) La prophylaxie
3) Le traitement des helminthes larvaires

B)VARIATIONS DE LEUR EFFICACITE
I) En fonction de l'helminthe lui-même : phénomènes de résistance
1) Définition
2) Incidence des résistances sur le terrain
3) Caractères physiologiques des souches résistantes
&) pouvoir infestant et pouvoir pathogène
&) résistance de famille et résistance croisée
&) aspects biochimiques

II) En fonction de la situation et de l'âge de l'helminthe
1) Action sur les formes de la lumière
2) Action sur les larves en migration dans l'organisme
3) Action sur les larves intrapariétales ; l'inhibition des larves
&) incidence médicale
&) étiologie
&) conséquences thérapeutiques

C) PROBLEME DES RESIDUS

Quatrième partie : CONSEQUENCES DU TRAITEMENT ANTHELMINTHIQUE

A) POUR LES HELMINTHES
B) POUR L'HOTE

I) Le traitement n'a aucun effet
II) Guérison et rechute
III) Toxicité vraie des anthelminthiques
IV) Pseudo-toxicité

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE.

INTRODUCTION

La lutte rationnelle contre la plupart des maladies bactériennes et virales des bovins s'est avérée d'une efficacité certaine ces dernières années, mais, il apparaît maintenant de plus en plus que les maladies parasitaires occupent la première place dans la Pathologie bovine (G.BAROU). Les pertes économiques en élevage bovin sont surtout le fait de nématodes et de trématodes.

La plupart du temps, l'infestation parasitaire est trop faible pour entraîner des symptômes cliniques, mais elle entraîne des pertes potentielles ou manque à gagner par diminution des productions. La meilleure preuve de l'incidence économique du parasitisme gastro-intestinal chez les bovins est apportée par les résultats du traitement systématique des animaux.

NEUMANN, dans son traité sur les parasites et les maladies parasitaires écrit, en 1888, " qu'un très grand nombre de substances ont été conseillées pour débarrasser l'intestin de ses parasites, mais, beaucoup d'entre elles ont une réputation usurpée et il vaut mieux s'adresser à celles dont l'efficacité est bien établie.

Les plus usitées sont l'acide arsénieux, l'émétique, le semen-contra, le rhizome de fougère mâle, la tanaisie, la benzine, l'huile empyreumatique, l'essence de térébenthine, le kausso, le kamala, l'écorce de racine de grenadier "

Quel contraste avec le présent marché et son éventail d'anthelminthiques à large spectre. L'histoire des nématocides modernes commence en 1958 avec le thiabendazole. Depuis, elle n'a cessé de s'étoffer avec l'apparition de toute une gamme de benzimidazoles (parbendazole en 1969, cambendazole en 1971, mébendazole en 1972, oxibendazole en 1974, fenbendazole en 1975...) et d'anthelminthiques appartenant à d'autres familles (tétramisole en 1966, pyrantel en 1967...).

Nous sommes en présence aujourd'hui d'une quinzaine de produits tous très efficaces sur les " strongles ". Le choix de la molécule, quand il n'est pas le fruit d'une main feuilletant au hasard les catalogues, est souvent réglé par le rapport du prix du flacon et du nombre d'animaux traités. Or, le gain que l'on peut espérer d'une prophylaxie des maladies parasitaires bien conduite est très supérieur au prix de la dose anthelminthique. Le choix doit donc être fondé sur des critères d'efficacité et eux seuls.

Dans cette thèse, après avoir décrit les méthodes d'étude de l'activité des anthelminthiques et envisagé les différentes molécules, nous étudierons les facteurs de variations de leur activité et les conséquences de leur utilisation. Le problème des résidus sera abordé.

Première partie

METHODES D'ETUDE DE L'ACTIVITE DES ANTHELMINTHIQUES

Il y a trente ou quarante ans, l'efficacité anthelminthique des molécules synthétisées était recherchée in vitro, les vers étant maintenus dans des solutions antiparasitaires. Ces tests ne servent plus guère qu'à des études ponctuelles sur les métabolismes et sur la physiologie des helminthes.

Actuellement, le " screening " anthelminthique commence sur les animaux de laboratoire. Les molécules actives sur leurs parasites sont ensuite essayées chez les animaux domestiques. L'objectif principal de ces premiers essais est de déterminer l'efficacité sur les vers adultes. Ensuite, seulement, elles sont essayées sur les larves.

Les protocoles utilisés sont tous des variantes de 3 tests principaux s'appuyant sur les coproscopies, les autopsies helminthologiques et aussi sur les infestations expérimentales (76).

A) LES TESTS STANDARDS

Le premier et aussi le plus simple est la coproscopie. Il consiste à compter dans les fecès de l'animal infesté les oeufs ou les larves présents. L'efficacité anthelminthique est évaluée par la réduction de la coproscopie après traitement. C'est GORDON qui, en 1950, le codifie ; il infeste des animaux avec une espèce parasite et il dénombre, dans un échantillon de fecès, les oeufs excrétés avant et après le traitement. La réduction de la coproscopie correspond au taux d'efficacité de l'anthelminthique.

REINECKE et ROSSITER (1962) modifient ce test en comptant séparément les oeufs de genres différents sur des animaux infestés naturellement par plusieurs espèces de parasites.

Cependant, ce dénombrement ne reflète que le parasitisme par des femelles adultes et ne donne aucune indication sur la présence des formes immatures.

Un nombre d'oeufs important peut indiquer une forte infestation par des espèces telles que *Haemonchus contortus* ou *Oesophagostomum columbianum*, mais, un nombre d'oeufs faible ne peut faire conclure à une faible infestation (cas des bovins hébergeant des Ostertagia) ; des espèces sont peu prolifiques, des phénomènes immunitaires empêchent la ponte ; le nombre d'oeufs pondus par chaque femelle est inversement proportionnel au nombre de parasites présents.

Néanmoins, ces types de tests sont rapides et bon marché pour évaluer l'efficacité sur les formes adultes.

Alors que, dans la coproscopie, le parasitisme interne est évalué par le dénombrement des oeufs, dans le test critique, élaboré par HALL et FOSTER, en 1918, le nombre de vers restant chez l'hôte après le traitement et le nombre total de vers éliminés sont comptés directement. Pour cela, des animaux infestés sont traités ; toutes les fecès sont recueillies pendant 4 jours et les vers expulsés dénombrés. Les animaux sont ensuite autopsiés et les vers non éliminés à la suite du traitement sont comptés. L'efficacité est ainsi exprimée :

$$\text{Taux d'efficacité} = \frac{\text{nombre de vers expulsés}}{\text{nombre total de vers}} \times 100$$

Le principal avantage de ce test est que le contrôle se fait sur l'animal traité, les sujets étant leurs propres témoins et donc, un lot d'animaux non traités n'est pas nécessaire.

REINECKE (1962) modifie ce test en tenant compte des parasites situés hors de leur localisation habituelle dans le tractus digestif aussi bien que de ceux récoltés dans les fecès.

Ce test modifié est satisfaisant pour *Oesophagostomum columbianum* adulte et *Trichostrongylus colubriformis* mais l'est moins pour *Ostertagia circumcincta* et n'a aucune valeur ni pour *Haemonchus contortus* , ni pour les larves de toutes les espèces car ils sont digérés par les sucs digestifs.

Dans le test contrôlé, un groupe d'animaux témoins non traités est nécessaire. Le lot témoin et le lot traité sont autopsiés quelque temps après le traitement afin de compter les parasites. Le parasitisme

retrouvé lors de l'autopsie du groupe de contrôle est assimilé au parasitisme présent au moment du traitement anthelminthique ; les helminthes retrouvés dans le lot traité représentent la population n'ayant pas été éliminée par le traitement.

L'efficacité est alors ainsi déterminée :

$$\text{Taux d'efficacité} = \frac{\text{nombre de vers dans le lot témoin} - \text{nombre dans le lot traité}}{\text{nombre de vers dans le lot témoin}}$$

Ce test permet de définir l'efficacité anthelminthique tant sur les adultes que sur les larves. Mais, il nécessite la constitution d'un lot témoin qui doit appartenir à un même groupe que le lot traité afin que leur profil (°) et leur niveau (°) parasitaires soient semblables. Ce lot nécessite des manipulations supplémentaires.

Une combinaison de ces deux tests a été utilisée en 1955 par STEWARD qui définit une activité " directe " et une activité " indirecte ".

L'activité anthelminthique " directe " est évaluée par la comparaison du nombre de vers expulsés et de la population parasitaire totale . L'activité " indirecte " est définie par comparaison du nombre de vers chez un lot témoin et du nombre restant chez un lot traité.

L'activité directe peut ne pas réfleter l'entière efficacité de la substance si quelques-uns des helminthes sont lysés par les sucs digestifs ou les bactéries.

Les tests standards décrits ci-dessus ont été modifiés afin de calculer plus précisément l'activité des anthelminthiques sur les stades larvaires.

(°) le profil parasitaire représente les rapports numériques entre les différentes espèces d'helminthes chez l'hôte
le niveau parasitaire représente le nombre de parasites d'une espèce ou d'un genre déterminé.

B) LES TESTS D'EFFICACITE SUR LES LARVES

Le stade sur lequel agit la substance dépend du délai séparant l'infestation et le traitement. Afin de couvrir tous les stades parasitaires, l'anthelminthique doit être administré à des moments différents au cours du cycle endogène de l'helminthe vis-à-vis duquel l'essai anthelminthique est réalisé.

Dans le test de BANKS et MICHEL (1960), des veaux âgés de 4 mois sont infestés avec chacun 42 000 larves du 3e âge d'*Ostertagia ostertagi* et sont partagés en paires. Un animal de chaque paire est traité avec un anthelminthique, l'autre sert de témoin. Les veaux sont traités 7, 15, 21, 28 ou 29 jours après l'infestation et chaque paire est sacrifiée 3 jours après le traitement afin de dénombrer les parasites présents.

L'avantage de ce protocole est que les populations vermineuses de l'animal traité et du témoin sont comparées 3 jours seulement après le traitement; le stade larvaire sur lequel a agi l'anthelminthique est donc probablement celui que l'on retrouve à l'autopsie des témoins.

REINECKE (1963) modifie ce test afin de calculer l'efficacité sur les larves infestantes de 3e âge. En effet, dans le test originel, le 1 er traitement n'a lieu que 7 jours après l'infestation et, pendant ce délai, la première mue s'est déjà déroulée. De plus, REINECKE utilise un témoin qui lui donne exactement, au jour du traitement, le profil et le niveau parasitaires des animaux.

Il administre une seule dose de larves infestantes d'*Oesophagostomum columbianum* à des moutons indemnes de parasites. Chaque jour, pendant 6 jours, un mouton est traité ; il est sacrifié 7 jours plus tard. En outre, un mouton non traité est tué chaque jour pendant 14 jours en commençant le lendemain de l'infestation. Le témoin tué le jour du traitement indique le nombre, la localisation et le stade de développement de la population vermineuse lors du traitement; tandis que celui tué le même jour que le mouton traité sert à estimer l'efficacité anthelminthique.

Ce test modifié est juste et précis. Mais, sa mise en oeuvre nécessite, vu l'importance numérique des animaux témoins, des

moyens techniques et financiers importants.

GIBSON (1964) préfère utiliser une méthode dont les résultats sont probablement moins justes et moins précis mais qui permet d'évaluer, dans une même expérimentation, l'efficacité sur tous les stades du parasite.

Il administre une seule dose de larves infestantes à 12 moutons qu'il partage en 4 groupes. Trois sont traités quand les strongles sont encore au 3e stade, puis au 4e stade et, quand ils sont adultes. Le 4e groupe n'est pas traité. Tous les animaux sont sacrifiés 31 jours après l'infestation quand les larves restantes sont devenues adultes; les parasites sont alors plus facilement visibles et dénombrables.

La réalisation du test nécessite la connaissance des moments précis où se déroulent les mues afin d'effectuer les traitements en temps voulu.

Tous les protocoles décrits font intervenir l'anthelminthique sur une seule espèce et sur un seul stade à la fois, alors que, sur le terrain, les animaux ingèrent quotidiennement des larves infestantes de plusieurs espèces . Le profil parasitaire des hôtes est donc très varié et les traitements antiparasitaires sont appelés à agir, en même temps, sur des espèces parasites différentes et représentées par tous leurs stades. Or, le comportement des molécules peut être différent en face d'une population homogène et en face d'une population très diversifiée. REINECKE (1973) a, pour cela, mis au point un protocole qui permet de définir l'efficacité anthelminthique globale sur une espèce parasite représentée par tous ses stades.

Il administre quotidiennement à des veaux indemnes de parasites un nombre connu de larves infestantes. Quand tous les stades sont présents chez l'hôte, il traite avec l'anthelminthique. Les animaux sont sacrifiés 3 à 5 semaines après la dernière infestation quand tous les vers sont devenus adultes.. Un lot témoin non traité est, bien entendu, sacrifié en même temps. Comme dans les tests précédents, l'efficacité est évaluée par la comparaison entre le nombre de vers restant et le nombre de vers total

Ces tests peuvent également être réalisés sur des animaux infestés par plusieurs espèces parasites. Mais, des interactions entre les helminthes peuvent nuire à l'implantation d'une espèce. En particulier, il n'est pas judicieux d'infester simultanément avec *Haemonchus contortus* et *Ostertagia circumcincta* parce que l'implantation d'Haemonchus chez l'hôte s'en trouve fortement diminuée(TURNER. 1962). Les éventuelles interactions entre les autres espèces ne sont pas connues.

De nombreux travaux relatent la présence de souches résistant aux anthelminthiques. Leur incidence est déjà grande en Australie et, il est nécessaire de les détecter. Un moyen simple est la coproscopie.

SANGSTER (81) montre que, chezles moutons, il existe une corrélation hautement significative pour H.contortus entre le nombre d'oeufs excrétés dans les fecès et le nombre de vers présents dans la lumière intestinale. La réduction de la coproscopie après le traitement anthelminthique permet donc de déduire le taux d'élimination d'Haemonchus et de savoir si la souche est pleinement sensible ou non.

Ce test est le premier décrit, appliqué à la recherche des souches résistantes.

D'autre part, les oeufs issus des souches résistantes sont, eux aussi, insensibles à l'action des anthelminthiques ovicides. Les résultats des coprocultures montrent si les oeufs ont été inhibés ou non par le contact avec la substance, et donc si la souche est sensible ou résistante.

L'efficacité des anthelminthiques sur les souches résistantes est souvent très variable. En effet, le niveau de résistance génétique varie beaucoup d'une souche à l'autre. Il est donc nécessaire, pour que les résultats soient comparables, d'utiliser des souches isolées au laboratoire et standardisées.

moyens techniques et financiers importants.

GIBSON (1964) préfère utiliser une méthode dont les résultats sont probablement moins justes et moins précis mais qui permet d'évaluer, dans une même expérimentation, l'efficacité sur tous les stades du parasite.

Il administre une seule dose de larves infestantes à 12 moutons qu'il partage en 4 groupes. Trois sont traités quand les strongles sont encore au 3e stade, puis au 4e stade et, quand ils sont adultes. Le 4e groupe n'est pas traité. Tous les animaux sont sacrifiés 31 jours après l'infestation quand les larves restantes sont devenues adultes; les parasites sont alors plus facilement visibles et dénombrables.

La réalisation du test nécessite la connaissance des moments précis où se déroulent les mues afin d'effectuer les traitements en temps voulu.

Tous les protocoles décrits font intervenir l'anthelminthique sur une seule espèce et sur un seul stade à la fois, alors que, sur le terrain, les animaux ingèrent quotidiennement des larves infestantes de plusieurs espèces . Le profil parasitaire des hôtes est donc très varié et les traitements antiparasitaires sont appelés à agir, en même temps, sur des espèces parasites différentes et représentées par tous leurs stades. Or, le comportement des molécules peut être différent en face d'une population homogène et en face d'une population très diversifiée. REINECKE (1973) a, pour cela, mis au point un protocole qui permet de définir l'efficacité anthelminthique globale sur une espèce parasite représentée par tous ses stades.

Il administre quotidiennement à des veaux indemnes de parasites un nombre connu de larves infestantes. Quand tous les stades sont présents chez l'hôte, il traite avec l'anthelminthique. Les animaux sont sacrifiés 3 à 5 semaines après la dernière infestation quand tous les vers sont devenus adultes.. Un lot témoin non traité est, bien entendu, sacrifié en même temps. Comme dans les tests précédents, l'efficacité est évaluée par la comparaison entre le nombre de vers restant et le nombre de vers total

Ces tests peuvent également être réalisés sur des animaux infestés par plusieurs espèces parasites. Mais, des interactions entre les helminthes peuvent nuire à l'implantation d'une espèce. En particulier, il n'est pas judicieux d'infester simultanément avec *Haemonchus contortus* et *Ostertagia circumcincta* parce que l'implantation d'Haemonchus chez l'hôte s'en trouve fortement diminuée(TURNER. 1962). Les éventuelles interactions entre les autres espèces ne sont pas connues.

De nombreux travaux relatent la présence de souches résistant aux anthelminthiques. Leur incidence est déjà grande en Australie et, il est nécessaire de les détecter. Un moyen simple est la coproscopie.

SANGSTER (81) montre que, chezles moutons, il existe une corrélation hautement significative pour H.contortus entre le nombre d'oeufs excrétés dans les fecès et le nombre de vers présents dans la lumière intestinale. La réduction de la coproscopie après le traitement anthelminthique permet donc de déduire le taux d'élimination d'Haemonchus et de savoir si la souche est pleinement sensible ou non.

Ce test est le premier décrit, appliqué à la recherche des souches résistantes.

D'autre part, les oeufs issus des souches résistantes sont, eux aussi, insensibles à l'action des anthelminthiques ovicides. Les résultats des coprocultures montrent si les oeufs ont été inhibés ou non par le contact avec la substance, et donc si la souche est sensible ou résistante.

L'efficacité des anthelminthiques sur les souches résistantes est souvent très variable. En effet, le niveau de résistance génétique varie beaucoup d'une souche à l'autre. Il est donc nécessaire, pour que les résultats soient comparables, d'utiliser des souches isolées au laboratoire et standardisées.

C) CONCLUSION : ANALYSE DES RESULTATS

Généralement, l'évaluation de l'efficacité anthelminthique se fait par comparaison entre le niveau parasitaire d'un lot témoin et celui d'un lot de contrôle. Cette méthode ne tient compte que de la moyenne de la réduction sur un troupeau; elle ignore les effets erratiques sur certains individus. Fréquemment, le niveau parasitaire des moutons traités peut dépasser celui de quelques animaux du lot témoin.

La population parasitaire dans un groupe d'animaux ne suit pas une courbe de distribution statistique de GAUSS et, la forme de la courbe diffère chez les animaux traités et le lot témoin.

Pour pallier cet inconvénient, REINECKE évalue l'efficacité anthelminthique simultanément dans deux voies :

- le taux de réduction du niveau parasitaire global,
- le taux d'animaux traités pour lesquels l'anthelminthique est inefficace.

Il classe ainsi les anthelminthiques dans la classe A quand ils éliminent plus de 80 % des vers sur plus de 80 % des animaux. La classe B correspond à des anthelminthiques qui éliminent plus de 60 % des parasites sur plus de 60 % des animaux. Les anthelminthiques qui n'éliminent que 50 % des parasites sur 50% des hôtes sont de la classe C.

Les différences d'efficacité que l'on peut lire dans diverses publications pour un même parasite à un stade donné et pour un même anthelminthique peuvent être dues , dans une certaine mesure, à la diversité des tests employés: l'infestation naturelle ou artificielle, les tests coproscopiques, contrôlés ou critiques ; le choix des animaux qui serviront au contrôle sont autant de facteurs qui influent sur les résultats. Il est donc nécessaire, lors de la lecture de ces derniers, de les interpréter en fonction du protocole utilisé.

Deuxième partie

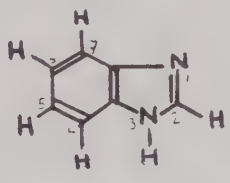
ETUDE DES DIFFERENTS ANTHELMINTHIQUES

A) CLASSIFICATION SELON LES GROUPES CHIMIQUES

Les nématocides actuels appartiennent tous à un petit nombre de groupes chimiques d'importance numérique très inégale.

I) LES BENZIMIDAZOLES (cf.tableau)

La famille des benzimidazoles dont le chef de file est le thiabendazole est la première famille découverte ; c'est aussi du point de vue numérique la plus importante .

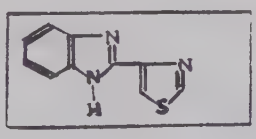


le noyau benzimidazole

Cette famille se scinde en deux sous-groupes : les thiazolyl 4'-2 benzimidazoles et les benzimidazolyl 2 carbamate de méthyle.

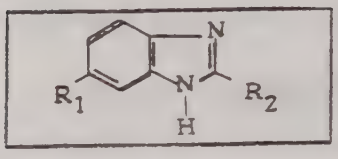
1) Les thiazolyl benzimidazoles

. Le noyau, non substitué, est le thiabendazole (D.C.)



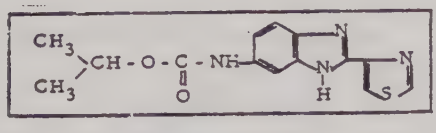
C'est une poudre cristalline, blanche quasi insoluble dans l'eau, mais, hydrodispersible; légèrement soluble dans les solvants organiques.

LES BENZIMIDAZOLES



	R_1	R_2	
Thiabendazole	H	Thiazolyl-	Thiazolyl-benzimidazoles
Cambendazole	CH_3 CH_3 >CH-O-C(=O)-NH-		
Parbendazole	$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$ butyl	$-NH-C(=O)-OCH_3$ carbamate de méthyle	Benzimidazolyl Carbamate de méthyle
Oxibendazole	$CH_3-CH_2-CH_2-O-$ propoxy	$-NH-C(=O)-OCH_3$	
Albendazole	$CH_3-CH_2-CH_2-S-$ propyl-thio.	$-NH-C(=O)-OCH_3$	
Mébendazole	benzoyl	$-NH-C(=O)-OCH_3$	
Fenbendazole	phényl thio.	$-NH-C(=O)-OCH_3$	
Oxfendazole	O phényl-sulfoxy	$-NH-C(=O)-OCH_3$	

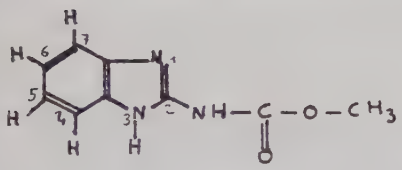
. LE CAMBENDAZOLE (D.C.) est un dérivé du thiabendazole par substitution en 5 du radical carbamate d'isopropyle.



Isopropyle carbamate de (thiazolyl 4')2 benzimidazole 5.

C'est une poudre cristalline, insoluble dans l'eau, très peu soluble dans les solvants organiques usuels.

2) Les benzimidazolyl 2- carbamate de méthyle

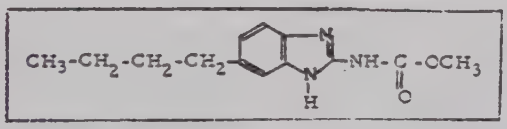


Dans le groupe, toutes les substances anthelminthiques utilisées sont dérivées de cette molécule par des substitutions en 5.

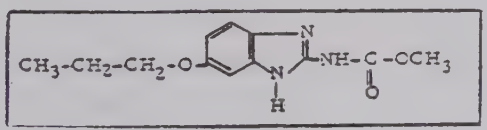
++ Les allyl 5, benzimidazolyl 2, carbamate de méthyle.

Ce sont des poudres cristallines, blanches insolubles dans l'eau et les solvants organiques.

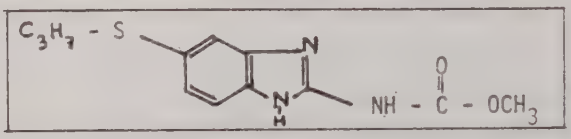
. LE PARBENDAZOLE (D.C.) ou N (butyl 5 benzimidazolyl)2 carbamate de méthyle



. L'OXIBENDAZOLE (D.C) ou N(propoxy 5 benzimidazolyl) 2 carbamate de méthyle

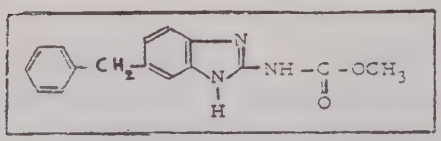


. L'ALBENDAZOLE (D.C) ou N propyl (thio 5-benzimidazolyl) 2 carbamate de méthyle



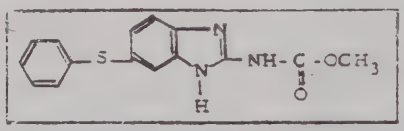
++ Les aryl 5, benzimidazolyl 2, carbamate de méthyle.

. LE MEBENDAZOLE (D.C) ou N (Benzoïl 5,benzimidazolyl)2,carbamate de méthyle



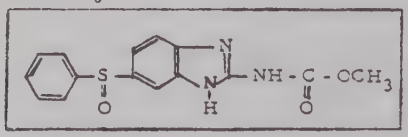
C'est une poudre amorphe, blanc jaunâtre, insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans les solvants organiques.

. LE FENBENDAZOLE (D.C.) ou N (phényl thio 5-benzimidazolyl) 2 carbamate de méthyle



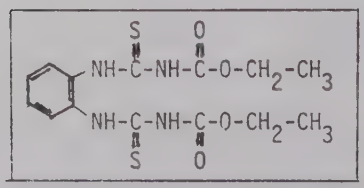
C'est une poudre cristalline, brun clair, insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques usuels

. L'OXFENDAZOLE (D.C.) ou N (phenyl sulfoxy 5 benzimidazolyl)2 carbamate de méthyle



C'est une poudre cristalline, peu soluble dans l'eau et dans les solvants organiques usuels.

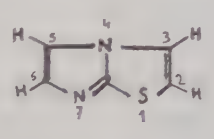
3) LE THIOPHANATE (D.C) ou diéthyl-4,4'-O-phénylène bis-(3 thioallophanate)



Le thiophanate peut être considéré comme un dérivé du noyau benzimidazole par ouverture du cycle imidazole.
C'est une poudre cristalline brun jaunâtre légèrement soluble dans l'eau et les solvants organiques usuels.

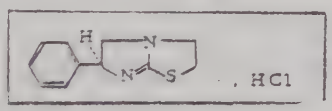
II) LES IMIDAZOTHIAZOLES

Cette famille ne comprend que 2 anthelminthiques le tétramisole et le lévamisole.



le noyau imidazothiazole

. LE TETRAMISOLE (D.C.) ou tétrahydro 2,3,5,6 phényl 6 imidazothiazole présenté sous forme de sels de chlorhydrate ou de phosphate.



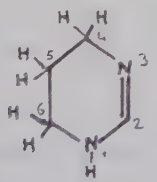
le tétramisole est un mélange racémique des isomères optiques lévogyre et dextrogyre.

. LE LEVAMISOLE (D.C) est l'isomère lévogyre du tétramisole

Ce sont des poudres cristallines blanches, très solubles dans l'eau et dans l'alcool, insolubles dans les solvants organiques. Elles sont instables à la chaleur et doivent être conservées au frais (+4°C).

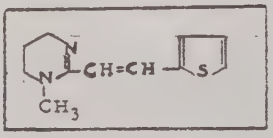
III) LES TETRAHYDROPYRIMIDINES

Ce sont des poudres cristallines, solubles dans l'eau, stables à la chaleur, moins stables à la lumière (isomérisation).



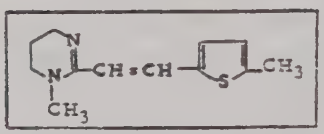
le noyau tétrahydropyrimidine

. LE PYRANTEL (D.C) ou méthyl-1 (thionyl-2'vinyl)-2 tétrahydro-1,4,5,6-pyrimidine



elle est utilisée sous forme de sels de tartrate ou de pamoate.
Le pyrantel n'est plus guère utilisé chez les bovins; on utilise plutôt son dérivé méthylé le morantel

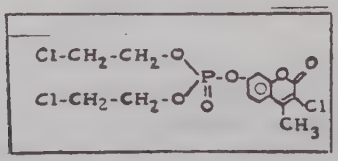
. LE MORANTEL (D.C.) est un dérivé de substitution en 5' du pyrantel



méthyl 1 (méthyl-5' thiényl-2 vinyl) 2 tétrahydro-1,4,5,6-pyrimidine.
Le sel utilisé est le tartrate.

IV) LES ORGANOPHOSPHORES

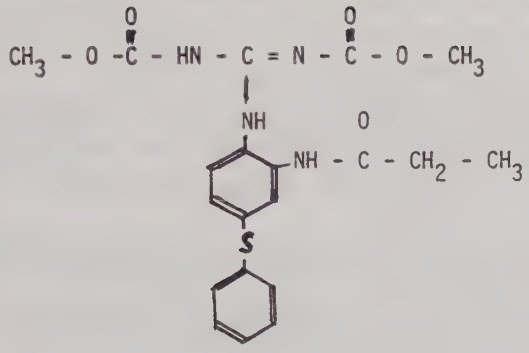
. L'HALOXON (D.C) est le seul organophosphoré utilisé pratiquement chez les bovins comme antiparasitaire interne, car c'est le moins toxique dans ce groupe.



chloro 3, hydroxy 7,méthyl 4 coumarine bis (2 chloro éthyl)
C'est une poudre cristalline peu soluble dans l'eau.

V) LES GUANIDINES

Cette famille est, elle aussi, représentée par un seul anthelminthique : le fébantel (D.C.) ou N (2 (2,3 bis méthoxycarbonyl)guanido 5 (phényl thio) phényl) 2 méthoxyacétamide.



Après avoir exploité de nombreuses substitutions sur le noyau benzimidazole, les recherches se tournent maintenant vers la création d'autres familles anthelminthiques, à la recherche d'un produit encore meilleur. Un thioallophanate et un dérivé de la guanide viennent d'être commercialisés. Deux autres familles sont encore en train de naître : les imidazo)pyridines et les avermectines.

La méthyl-6 (phényl sulfinyl)imidazopyridine 2 carbamate a une bonne activité sur la plupart des nématodes digestifs (larves et adultes) et sur Dictyocaulus (15).

Les avermectines, produits de fermentations bactériennes étaient déjà connues pour leur propriétés insecticides et acaricides. Une fraction B_{1a} se révèle être également un bon anthelminthique.

Les chimistes recherchent actuellement des molécules de plus en plus polymorphes; mais aussi des molécules actives sur des stades parasitaires difficiles à atteindre : les larves inhibées.

B) CLASSIFICATION SELON LE SPECTRE D'ACTIVITE

L'efficacité anthelminthique des substances dont nous disposons actuellement est grande. Chacune, pour ses indications a une activité de 90 à 100 %sur les strongles adultes et sur certaines larves. Au fur et à mesure que se développent les recherches,apparaissent des produits de plus en plus polyvalents.

Parmi les anthelminthiques dont l'effet principal est l'élimination des strongles gastro-intestinaux, on note, pour certains, un élargissement du spectre qui permet d'atteindre d'autres nématodes, parfois des cestodes et même des trématodes. On peut ainsi classer en plusieurs rubriques les principaux nématocides utilisés actuellement; leurs avantages, leurs inconvénients et les modalités de leur emploi seront soulignés.

I) ANTHELMINTHIQUES ACTIFS SUR LES SEULS NEMATODES GASTRO.INTESTINAUX

. LE THIABENDAZOLE est le premier des nématocides modernes.

Bien que supplanté par d'autres molécules de sa famille, il ne mérite pas d'être abandonné car ses potentialités sont grandes.

Noms déposés : Thibenzole, Némapan, Coglazole, Ommizole, Cévazole, T BZ_{25},...

Avantages : le spectre d'activité est très large sur tous les nématodes digestifs adultes et larvaires. En particulier, il est très efficace sur *Toxocara vitulorum* (Ascaridés) à la dose de 100 mg/kg poids vif et sur *Strongyloïdes papillosus* (larves en migration et adultes) (93-82). A dose très élevée (250 mg/kg) il peut agir sur la petite douve (94).

Le thiabenzadole , ainsi que tous les benzimidazoles, a une action ovicide in vivo : il inhibe le développement des oeufs et empêche leur évolution en larves infestantes.

L'action sur les formes immatures et, en particulier, sur les larves en hypobiose, peut être très améliorée par une administration prolongée, à doses " filées " (72).

Inconvénients : l'efficacité sur *Haemonchus* est faible; sur *Bunostomum* (Ankylostomidés) et sur *Nematodirus*, elle est variable. Il est inactif sur *Trichuris* (82).

L'efficacité sur les larves de 3 et 4e âge d'*Ostertagia*, et sur les larves de 4e âge d'*Oesophagostomum*

et d'*Haemonchus* est médiocre (50%) (39,60,82).

Les dictyocaules sont peu sensibles au traitement par le thiabendazole car il est transformé en métabolites inactifs avant de traverser les poumons.

Les résidus de thiabendazole dans le lait des brebis sont susceptibles d'empêcher la maturation des fromages par leur action antifongique.

Les délais d'attente préconisés pour l'utilisation des denrées sont 3 jours pour le lait, et 5 jours pour la viande.

POSOLOGIE ; mode d'administration : le thiabendazole s'emploie à la dose de 50 à 110 mg/kg par voie orale en suspension dans l'eau ou en pâte prête à l'emploi.
Il s'administre également dans des aliments médicamenteux
Comme pour tous les nématocides modernes, aucune diète préalable n'est nécessaire.
Il peut être utilisé en association avec le rafoxanide : le produit est alors actif sur les grandes douves, sur Moniezia et sur les nématodes.

L'indice thérapeutique est 20 chez les bovins adultes.

. L'OXIBENDAZOLE

Noms déposés : Verzine, Bovinol 5, Loditac, Polynème...
Avantages : l'oxibendazole a une bonne activité sur les trichostrongylidés adultes (toutefois l'élimination de *Trichostrongylus* est variable)et sur *Toxocara, Bunostomum, Strongyloïdes*. L'efficacité sur *Trichuris* est remarquable (84, 30,88).
Les larves de *Cooperia* et *Bunostomum* sont sensibles.
Il élimine également 71% des scolex de Moniezia (101).

Inconvénients : l'activité sur la plupart des larves (en particulier celles d'*Ostertagia* et d'*Oesophagostomum*) est médiocre

POSOLOGIE ; modes d'administration: l'oxibendazole s'emploie par voie orale, en suspension prête à l'emploi à la dose de 15 mg/kg.
Il peut être associé au niclosamide ou au bithionol sulfoxyde afin d'élargir le spectre d'activité aux grandes douves (bithionol) et de parfaire l'élimination des Moniezia.
L'indice thérapeutique est 60 pour les bovins.

. LE PARBENDAZOLE

. Noms déposés : Niversol, Vurmix, Parbentec, Fugazol, Veronèze, Veroxigan, Helmipan, Pigonix...

Avantages : le parbendazole a une bonne activité sur la plupart des nématodes digestifs, qu'ils soient adultes ou immatures (98).
La bonne élimination de *Nematodirus* exige cependant une posologie de 40 mg/kg.

Inconvénients : il est inactif sur *Bunostomum* et peu actif sur *Trichuris* et sur les larves d'*Ostertagia*.
Le parbendazole est tératogène, aux doses normales d'emploi, chez la brebis en début de gestation. SAGET a remarqué un même effet sur les vaches.
Le délai nécessaire à la commercialisation de la viande est 6 jours. Il est recommandé de ne pas traiter les femelles laitières avec cet anthelminthique car la durée d'élimination des métabolites dans le lait est longue.

POSOLOGIE : le parbendazole s'administre per os à la dose de 30mg/kg
L'indice thérapeutique est 60.

. LE MORANTEL

Noms déposes : Bovhelm, Expar, Glylox ...

Avantages : le morantel est très actif sur la plupart des nématodes digestifs adultes. Il est très efficace sur les stades larvaires et adultes de *Toxacara*(83). Il n'y a pas de délai d'attente.

Inconvénients : il n'a d'action ni sur *Trichuris*, ni sur *Strongyloïdes*, *Dictyocaulus* est peu sensible au morantel quelque soit son stade (28,46). Les larves de 4e âge d'*Haemonchus* et de *Cooperia* et, tous les stades larvaires d'*Ostertagia* résistent. Il n'a pas d'action ovicide.

POSOLOGIE ; mode d'administration : le morantel s'utilise per os à raison de 10 mg/kg de poids vif. A cette dose, il ne provoque aucun trouble chez les bovins.
Il est présenté sous forme de poudre hydrosoluble, de solution aqueuse, de granulés...
Il peut être associé à la diéthylcarbamazine ; le spectre d'activité du produit s'étend alors aux formes immatures de Dictyocaulus.
L'indice thérapeutique est 15.

. L'HALOXON

Noms déposes : Loxon, Verloxon, Strongloxon, Antheloxal, Capilloxon..

Avantages : l'haloxon a une bonne activité sur les trichostrongylidés de la caillette à tous les stades.

Inconvénients : l'activité est irrégulière sur les parasites de l'intestin grêle; il est peu actif sur *Bunostomum* et sur les larves d'*Oesophagostomum* (à moins d'utiliser une posologie de 50-70mg/kg). Il est également peu efficace sur *Trichuris* et *Chabertia*.
Des phénomènes d'intolérance peuvent apparaître sur

quelques sujets, même sans surdosage. Il ne peut être employé en même temps qu'un autre traitement contre les ectoparasites à base d'organophosphorés.

POSOLOGIE : l'haloxon s'administre par voie orale à la dose de 35.40mg/kg.
L'indice thérapeutique est 5.

. LE THIOPHANATE

- Némafax (N.D)

Avantages : le thiophanate est très efficace sur tous les stades larvaires des trichostrongles et sur la plupart des adultes à la dose de 50 mg/kg (96). Il a une bonne activité sur *Trichuris (65). Strongyloïdes, Toxocara,* et *Bunostomum* sont également sensibles à ce produit (25).
De plus, il a une activité ovicide.

Inconvénients : pour éliminer complètement les formes adultes de *Cooperia* et de *Nematodirus*, il faut employer l'anthelminthique à la dose de 100 mg/kg ; ces deux genres, très fréquents chez les bovins, sont les facteurs limitants du thiophanate.
L'activité est toujours insuffisante sur *Dictuocaulus viviparus*.
Les délais d'attente sont 3 jours pour le lait et 5 jours pour la viande.

POSOLOGIE : le thiophanate s'administre par voie orale à la dose de 60 mg/kg en traitement de routine; 130 mg/Kg peuvent être administrés sans inconvenients.
Il peut être associé au rafoxanide et au nitroxynil.

II) ANTHELMINTHIQUES ACTIFS SUR LES NEMATODES DIGESTIFS ET RESPIRATOIRES

. LE TETRAMISOLE est le premier anthelminthique très efficace sur Dictyocaulus.

Noms déposes : Némicide, Pluriver, Verminject, Aviverm, Stronmisole, Vadephen , Vermium, Anthelvet, Rigothelmic, Ripercol, Citarine...

. LE LEVAMISOLE est l'isomère lévogyre (seul actif) du tétramisole.

Noms déposes : Anthelsol, Paglisol, Nemisol, Solaskyl, Citarine L...
Le tétramisole et le lévamisole ont les mêmes caractéristiques.

Avantages : ils sont très actifs sur les formes adultes et larvaires de la plupart des nématodes digestifs (17). L'efficacité sur tous les stades de Dictyocaulus est voisine de 100 % (17).
Ils s'emploient indifféremment par voie orale ou parentérale, toutefois, BROONE et LEWIS (1974) notent une efficacité moins grande (86,6% contre 100 %) sur les larves de 5e âge de Dictyocaulus lors d'administration orale.

Inconvénients : ils ont une activité médiocre sur *Trichuris*, les larves de *Bunostomum* et d'*Ostertagia* et sur *Strongyloïdes* (46,20).
Lors d'injection intra-musculaire ou sous-cutanée, une réaction locale oedémateuse peut apparaître et persister pendant une semaine.
L'indice thérapeutique du tétramisole est assez faible (2 à 4). et il peut provoquer, surtout lors d'injection intra musculaire, une réaction générale de type anticholinestérasique.

L'association avec le bithionol ou le bithionol sulfoxyde peut produire un mélange toxique si les produits de base ne sont pas de qualité et d'origine connues.

Les délais d'attente sont respectivement pour le tétramisole et le lévamisole 5 et 3 jours pour la viande et 2 et 1 jour pour le lait (35).

POSOLOGIE ; mode d'administration : le tétramisole et le lévamisole sont présentés sous forme de poudres hydrosolubles orales, de solutions aqueuses orales ou injectables (sous cutanée, intra musculaire, intrapéritonéale) et même sous forme de solutions huileuses d'administration externe percutanée. Cette voie a une efficacité semblable aux voies classiques (78).
Le lévamisole s'emploie à la dose de 7,5 mg/kg ; le tétramisole à 10.15 mg/kg.

. LE FEBANTEL

. Rintal (N.D.) : peu de travaux font état de l'efficacité du fébantel chez les bovins. Il est, pour l'instant, beaucoup essayé chez les ovins (18,90).

Le fébantel employé à la dose de 5 mg/kg pour les vers adultes et 7,5 mg/kg sur les larves est efficace sur la plupart des stades des nématodes digestifs. Il est également actif sur Dictyocaulus adulte (7mg/kg).

Il a une bonne action ovicide ; 24 h après l'administration orale, l'embryonnement des oeufs d'H.contortus est complètement inhibé (91).

III) ANTHELMINTHIQUES POLYVALENTS, ACTIFS SUR LES VERS RONDS ET SUR LES VERS PLATS

Les seuls représentants de ce groupe sont des anthelminthiques de la famille des benzimidazoles.

1°) ANTHELMINTHIQUES ACTIFS SUR LES NEMATODES ET LES CESTODES

. LE MEBENDAZOLE

Ce produit n'a pas d'indications précises pour les bovins; il est utilisé chez les autres espèces. Néanmoins, étant donné sa valeur, nous ne pouvons le passer sous silence.

Noms déposes : Multisnec, Telmin, Mebenvet, Parmeber...

Avantages : le mébendazole est très efficace sur la plupart des nématodes digestifs adultes, et, en particulier, sur ceux de l'*Abomasum* et sur *Trichuris* (2).
Il élimine également les scolex de Moniezia à 90% (2) et, dans certaines conditions, les larves de cestodes (50 mg/Kg pendant plusieurs semaines).
Son efficacité sur la grande douve adulte peut être de 94% s'il est employé à la dose de 100 mg/kg (47).

Inconvénients : *Nematodirus* et *Strongyloïdes* sont moins bien éliminés que les autres genres .*Dictyocaulus* et les formes larvaires des nématodes digestifs sont très peu sensibles à ce produit (37).
Le délai d'attente est 3 semaines pour la viande. Il est recommandé de ne pas utiliser le mébendazole chez les femelles laitières.

POSOLOGIE ; mode d'administration : le mébendazole se présente sous la forme de poudre, granulés, comprimés, pâte à administrer per os à la dose de 15.20 mg/kg.
L'indice thérapeutique est 40.

. L'OXFENDAZOLE

Noms déposés : Synanthic, Systamex...

Avantages : l'oxfendazole est très actif sur les formes adultes et larvaires des nématodes digestifs et sur les formes adultes de *Trichuris* (4,23).

Son spectre d'activité s'étend également aux stades larvaires et adultes de *Dictyocaulus* (24) et à *Moniezia*

Inconvénients : l'action sur les stades larvaires de *Trichuris* est variable. Il peut être embryotoxique chez la brebis quand il est administré dans le premier mois de la gestation ; la prudence est recommandée lors de son emploi sur les vaches gestantes.
Le délai d'attente est 8 jours pour l'abattage; il est recommandé de ne pas utiliser l'oxfendazole chez les vaches laitières.

POSOLOGIE; mode d'administration : l'oxfendazole s'emploie à la dose de 5 mg/kg per os.
L'indice thérapeutique est 10.

2°) ANTHELMINTHIQUES ACTIFS SUR LES NEMATODES, LES TREMATODES ET LES CESTODES

. LE CAMBENDAZOLE

Noms déposés : Bonlam , Camben, Arcam, Novibem.....

Avantages : l'efficacité du cambendazole est élevée sur la plupart des nématodes digestifs adultes et sur les larves de *Dictyocaulus (58)*.
Il a également une bonne activité sur *Moniezia* et une certaine activité sur la petite douve.
Chez les vaches, contrairement aux brebis, le cambendazole n'a pas d'effets néfastes sur la gestation.

Inconvénients : l'activité sur les larves des nématodes digestifs n'est bonne qu'au 5e stade.
Nematodirus nécessite pour être parfaitement éliminé une dose de 60 mg/kg. *Bunostomum* et *Trichuris*, eux, restent peu sensibles, même à cette dose. L'action

sur *Dictyocaulus* adulte est variable.
Le délai d'attente est long : 28 jours pour la viande. L'emploi de ce produit est à éviter sur les femelles laitières (64).

POSOLOGIE; mode d'administration : le cambendazole est présenté sous forme de suspension aqueuse ou de pâte. Il s'administre per os, à la dose de 25.30 mg/kg.
L'indice thérapeutique est supérieur à 3.

. L'ALBENDAZOLE

Valbazen (N.D.)

Avantages : l'albendazole est actif sur tous les nématodes digestifs et sur *Dictyocaulus* (10,100,89). L'efficacité sur les larves de *Trichuris* est remarquable (83%) (88).
Il reste actif sur les souches d'*Haemonchus* résistant au thiabendazole et au cambendazole.
Son spectre d'activité s'étend aux cestodes adultes (10 mg/kg pour *Moniezia*) et larvaires (40 mg/kg pour *Cysticercus bovis*), aux formes adultes de la grande douve (20 mg/kg) et à la petite douve.
Contrairement aux brebis, les vaches peuvent être traitées sans risque pendant la gestation (jusqu'à 25 mg/kg).

Inconvénients : 10 mg/kg sont nécessaires pour éliminer *Haemonchus*, *Dictyocaulus* (12) et les larves de *Trichuris* (même à cette dose, les adultes de Trichuris sont mal éliminés (48%).
Des résidus sont présents pendant 4 jours dans le muscle (1 mois dans le foie).

POSOLOGIE ; mode d'administration : l'albendazole s'emploie per os à la dose de 5 mg/kg en traitement de routine. 10.20 mg/kg peuvent être administrés pour des indications

particulières (larves en diapause , douve, Dictyocaulus...)

. Le FENBENDAZOLE

Noms déposes : Panacur, Axilur...

Avantages : le fenbendazole a une bonne efficacité sur tous les stades des nématodes digestifs et de Dictyocaulus (33, 87) , sur les scolex de *Moniezia,* et sur les cestodoses larvaires.
Il est également très efficace sur les grandes douves adultes (3).
Aucun délai d'attente n'est nécessaire, les métabolites que l'on peut retrouver pendant 5 jours dans la viande sont inoffensifs pour l'homme.

Inconvénients : bien que le fenbendazole soit, avec l'oxfendazole et l'albendazole, un des anthelminthiques les plus efficaces contre les larves d'*Ostertagia*, son efficacité comme celle de tous les autres produits, est irrégulière sur les larves de 4e âge inhibées dans la muqueuse abomasale (99,4).

POSOLOGIE ; mode d'administration : le fenbendazole se présente sous forme de suspension aqueuse buvable ou inclus dans des pierres à lécher. Il s'utilise, lors d'une administration unique, à la dose de 7,5mg/kg.
L'indice thérapeutique est 65.

IV) ANTIPARASITAIRES NEMATOCIDES, INSECTICIDES ET ACARICIDES

. LES AVERMECTINES forment une nouvelle famille d'antiparasitaires.
Ils sont extraits de produits de fermentation ; leur structure chimique est dérivée du lactone.
Leur activité insecticide et acaricide était déjà connue; en outre, une fraction $B_{1\ a}$ se révèle être un bon nématocide chez

nos animaux domestiques (13). Administrée à la dose de 50 g/kg, cette avermectine élimine la plupart des trichostrongylidés adultes et *Oesophagostomum radiatum* adulte. Elle est également très efficace sur *Dictyocaulaus viviparus* adulte.

Inconvénients : *Cooperia oncophora* est mal éliminé chez quelques animaux C'est le facteur limitant de l'anthelminthique.

POSOLOGIE; mode d'administration : l'avermectine s'emploie par voie orale à la dose de 50 µg/kg. La voie parentérale peut être utilisée en augmentant les doses (13).

Les nématocides dont nous disposons actuellement sont donc tous très efficaces. Remarquons, cependant, les grandes potentialités de la famille des benzimidazoles qui regroupe des molécules à très large spectre d'activité et des molécules assez actives sur les stades larvaires. Ceux-ci restent néanmoins, dans certaines conditons, très réfractaires aux traitements anthelminthiques.

C) MECANISMES D'ACTION

Les anthelminthiques sont des substances particulières. Ils doivent, en effet, démontrer leur pouvoir toxique et léthal différentiel atteignant au coeur d'un organisme malade et souvent débilité, des parasites dont la résistance vitale est grande. Il faut donc sélectionner des molécules toxiques pour l'hélminthe et sans effet sur l'hôte.

Cette particularité explique que, pendant longtemps, l'on n' ait disposé que de produits d'efficacité douteuse ou, dans le cas contraire, dangereux pour le sujet traité. Le toluène, les extraits de fougère, le tétrachloréthylène, la poudre de kamala... en sont des exemples.

Actuellement, une approche moderne de ce problème est possible grâce aux progrès des connaissances de la biochimie des vers. Les différences importantes entre le métabolisme des mammifères et celui des helminthes permettent, en exploitant différentes voies métaboliques, de

tuer le ver sans altérer l'économie de l'hôte.

I) BASES PHYSIOLOGIQUES EXPLIQUANT L'ACTIVITE DES ANTHELMINTHIQUES

1) L'absorption des nutriments

L'absorption des nutriments se fait, chez les nématodes, principalement par la bouche. La cuticule n'a qu'un rôle mineur dans l'absorption; elle permet tout au plus la pénétration d'un peu de glucose, de quelques acides aminés et peut être des substances liposolubles comme certaines vitamines.

L'absorption intestinale du glucose se fait par transport actif grâce à une enzyme de diffusion.

2) Les métabolismes intermédiaires

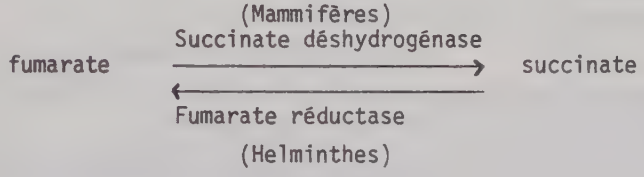
Les helminthes ont un anabolisme lipidique très réduit et, ils dépendent étroitement du milieu extérieur pour leur nutrition. Par contre, le catabolisme est actif, en particulier, lors de l'embryonnement des oeufs : mais il suit le même schéma que chez les mammifères (hélice de Lynen).

L'anabolisme protéique somatique est, lui aussi, très réduit chez les nématodes adultes. Les synthèses protéiques nécessaires à la ponte des femelles sont, elles, très importantes; mais là encore, elles suivent de près les réactions qui se déroulent chez l'hôte.

Seul le métabolisme des glucides, qui est très actif chez les nématodes, est un champ d'action possible pour les anthelminthiques du fait des différences importantes avec celui des mammifères.

KREBS et NAJAR en 1948 émettent l'idée que des enzymes catalisant la même réaction dans des espèces différentes peuvent être antigéniquement différentes. Ces différences qui furent démontrées en 1955 par BUEDING et MAC KINNON n'ont pas encore d'applications pratiques dans la lutte antiparasitaire. Ce sont les variations dans les voies métaboliques des glucides qui sont exploitées.

Les vers parasites ne peuvent oxyder complètement en CO_2 et H_2O les substrats glucidiques : des produits de fermentation s'accumulent donc. Ces produits varient qualitativement et quantitativement avec chaque espèce parasite. Cependant, la plupart des helminthes accumulent le succinate. SAZ et VIDRINE (1959) étudient la formation anaérobie du succinate dans les muscles d'Ascaris ; ils suggèrent l'idée, vérifiée ensuite, que la succinate déshydrogénase que l'on trouve chez les helminthes et chez les mammifères agit de manière opposée dans ces deux groupes d'animaux. Elle est plutôt une " fumarate réductase " chez les helminthes.



KNETEL et BUEDING (1961) démontrent , en outre, que cette réaction fournit une bonne partie de l'énergie produite lors du catabolisme glucidique chez les helminthes (production d'un A.T.P).

D'autres travaux montrent que le rôle de la mitochondrie est très différent dans les tissus des parasites et de leurs hôtes.

Le schéma 2b montre la suite des réactions conduisant à la dégradation du glucose chez les mammifères.

Dans le cytoplasme, le glucose d'origine exogène ou provenant de la glycogénolyse est transformé en acide phospho-énol pyruvique, lui-même transformé en acide pyruvique sous l'action de la pyruvate kinase. L'acide pyruvique pénètre dans la mitochondrie où il est complètement oxydé en CO_2 et H_2O dans le cycle citrique de Krebs couplé à la phosphorylation oxydative. C'est ce couplage qui permet la fourniture d'une grande quantité d'énergie sous forme d'ATP ; l'accepteur terminal de l'hydrogène est l'oxygène :

$$R\,H_2 \longrightarrow R + 2\,H^+ \;\overset{\text{ATP}}{\cdots\cdots}\; 2\,H^+ + O^{--} \longrightarrow H_2O$$

L'ascaris diffère beaucoup des mammifères dans ces réactions; il ne possède pas les enzymes nécessaires à la phosphorylation oxydative: ce n'est pas le cycle de l'acide pyruvique qui fournit, chez l'ascaris, l'énergie.

En outre, BUEDING et SAZ (1968) remarquent que la pyruvate kinase est à peine décelable dans les muscles d'ascaris. Le muscle ne peut donc pas transformer en quantité suffisante l'acide phospho-énol pyruvique par cette réaction.

L'acide phospho-énolpyruvique est le point où le catabolisme glucidique de l'ascaris diffère de celui des mammifères (schéma 1).

La P.E.P carboxykinase catalyse la transformation de l'acide phospho-énolpyruvique en acide oxalo-acétique par fixation de CO_2. Cette enzyme est digne d'intérêt car, comme la succinate déshydrogénase, elle agit de façon opposée à celle de l'enzyme équivalente des mammifères.

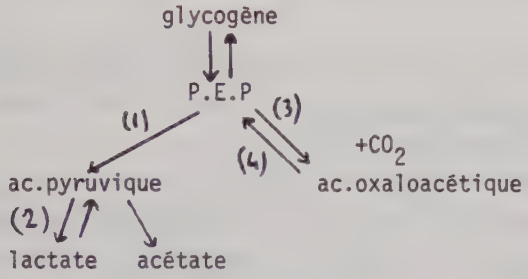
L'acide oxalo-acétique est transformé en acide malique sous l'action d'une enzyme qui semble être la plus active des enzymes de l'ascaris : la malate déshydrogénase (enzyme que l'on retrouve au niveau du cycle de Krebs chez les mammifères).

Le malate est le substrat utilisé dans la mitochondrie. Comme il n'y a pas de système oxydatif direct, le malate subit une dismutation : l'énergie fournie par la décarboxylation oxydative du malate en pyruvate et CO_2, sous l'action de " l'enzyme malique " sert à réduire le malate en succinate par l'intermédiaire du fumarate et de la fumarate réductase (avec formation d'ATP) (cf. Schéma 2 a).

Nous venons d'étudier le métabolisme énergétique d'Ascaris comparé à celui des mammifères. De nombreux travaux permettent de penser que cette voie métabolique est commune à tous les nématodes ;

l'ACIDE PHOSPHO ENOLPYRUVIQUE (schéma n°1)

Point de divergences des métabolismes énergétiques



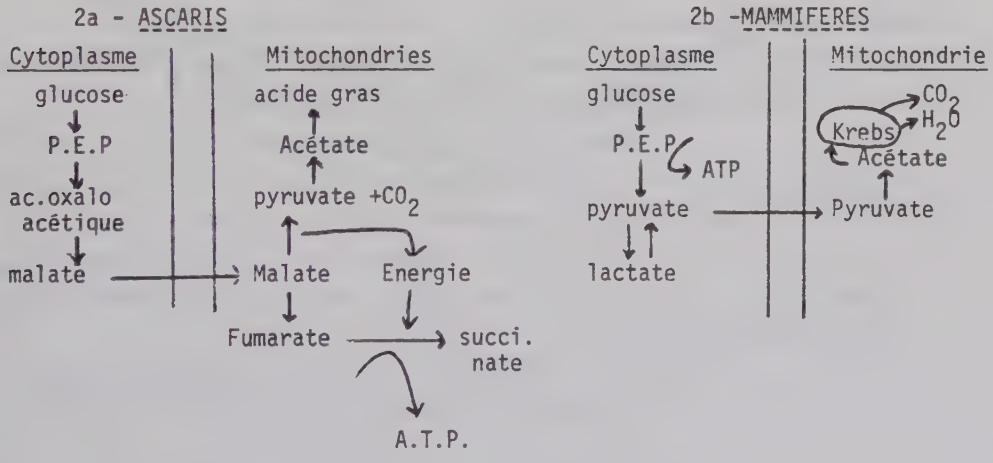
(1) Pyruvate kinase : grande activité dans les tissus des mammifères faible dans ASCARIS

(2) Réaction se déroulant dans les muscles des mammifères quand ils travaillent en anaérobiose (effort intense)

(3) Phospho Enol pyruvate (P.E.P) carboxykinase : absente dans les muscles des mammifères ; grande activité dans les muscles d'ASCARIS

(4) Réaction utilisée chez les mammifères lors de la néoglycogénégenèse.

CATABOLISMES GLUCIDIQUES (Schéma n°2)



Seuls les produits terminaux varient. Par contre, quelques différences apparaissent entre nématodes et trématodes ou cestodes. Là encore, l'acide phospho énol pyruvique est le point de divergence des diverses voies utilisées.

Nous pouvons alors imaginer que des substances inhibant la formation de l'acide phospho énolpyruvique (cambendazole, mébendazole) auront un spectre d'activité large sur les vers ronds et les vers plats, en revanche, elles risquent d'avoir une certaine toxicité pour l'hôte; les substances intervenant dans la dégradation de l'acide phosphoénolpyruvique auront un champ d'action plus spécifique (43).

3) La coordination neuromusculaire

La coordination neuromusculaire est un phénomène important dans la physiologie des " strongles ". Elle leur permet, en effet, de résister au péristaltisme intestinal et aux mouvements ciliaires de la muqueuse trachéobronchique qui tendent à les expulser. Elle leur permet donc de demeurer dans une zone favorable et de se nourrir.

Des travaux montrent que la production du succinate par Ascaris est fortement diminuée lors d'un traitement par la pipérazine. BUEDING montre, en 1959, qu'il n'y a pas une inhibition spécifique d'un processus conduisant au succinate, mais plutôt une paralysie induite directement par la pipérazine. Cette paralysie empêche Ascaris de se maintenir là où les nutriments énergétiques sont les plus abondants (77).

Les muscles des trématodes et des cestodes ont, en microscopie électronique, des similitudes avec les muscles lisses des mammifères; ceux des nématodes ressemblent plutôt aux muscles striés.

Le potentiel de membrane de la cellule myoépithéliale des nématodes est - 30 mV, celui de la fibre musculaire des mammifères est - 90 mV (DEBELL. 1963).

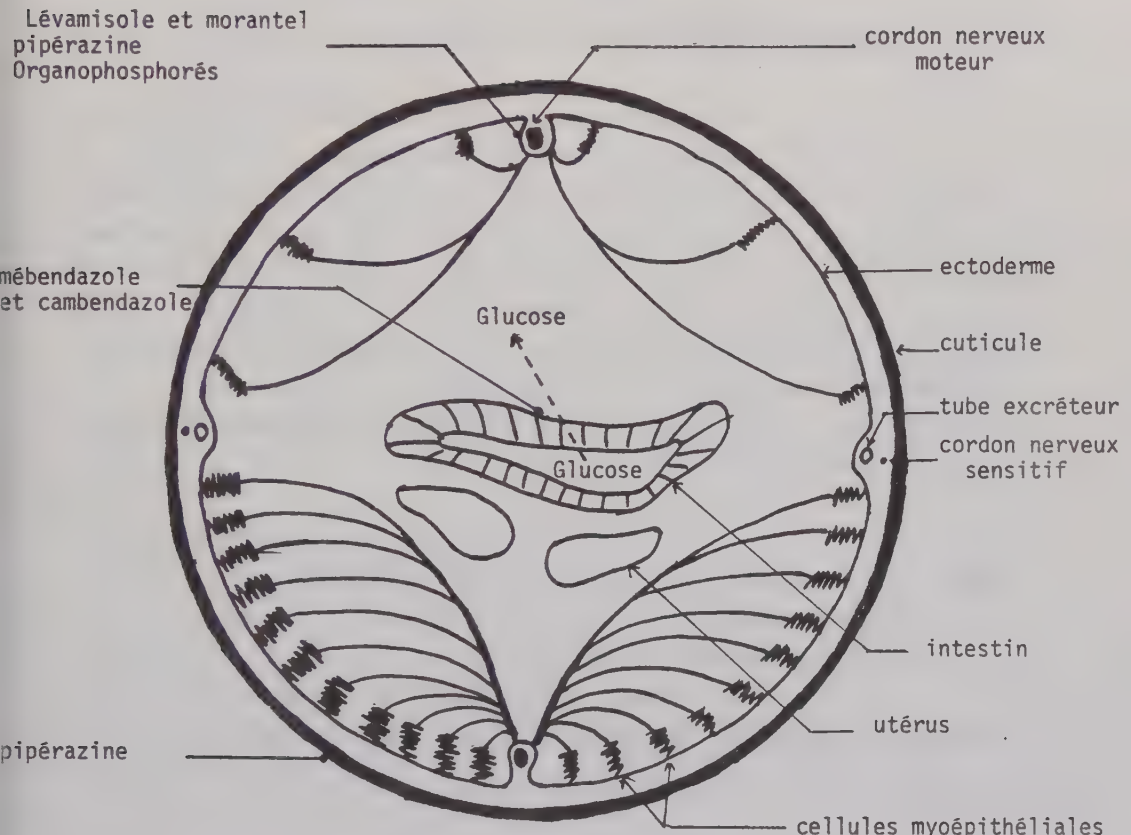


Fig. 3a

SCHEMA REPRESENTANT LES SITES D'ACTION DES NEMATOCIDES :
coupe transversale d'un nématode

Le muscle des nématodes est donc plus facilement dépolarisable et se contracte plus facilement que celui de leurs hôtes.

La jonction neuromusculaire est,elle aussi, très différente ; elle se fait par élongation de la cellule myoépithéliale vers les cordons nerveux, et non l'inverse comme dans la plaque motrice des vertébrés.

La transmission de l'influx nerveux aux cellules musculaires se fait par l'intermédiaire de neurotransmetteurs qui dépendent d'enzymes de synthèse et d'hydrolyse. Alors que le neurotransmetteur excitant est, comme chez les mammifères, l'acétylcholine, le neurotransmetteur inhibiteur est l'acide γ aminobutyrique (GABA). La pipérazine mime le GABA chez les nématodes, mais , elle n'a aucun effet sur les muscles des mammifères ; à l'inverse, la D.tubocurarine bloque la transmission neuromusculaire chez les mammifères et n'a que peu d'effet sur Ascaris (77).

Les neurotransmetteurs des nématodes sont différents de ceux des cestodes.

Les anthelminthiques agissent de deux façons différentes , mais éventuellement complémentaires (cf. figure 3a).

- le métabolisme énergétique et,
- la coordination neuromusculaire.

Les données sur la physiologie et la biochimie comparées des nématodes et de leurs hôtes expliquent pourquoi .

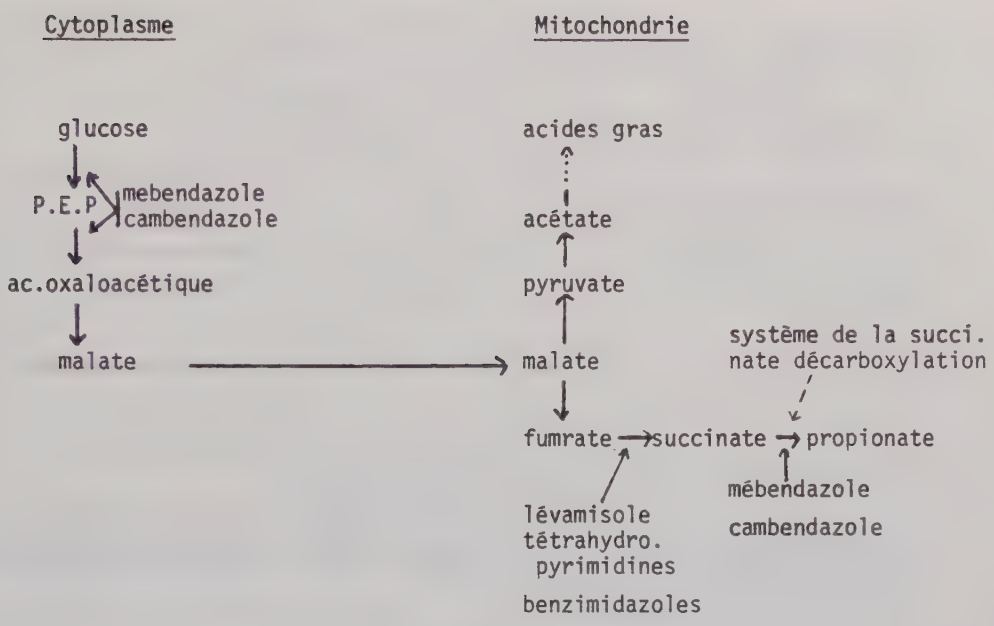


Figure 3 b

SCHEMA REPRESENTANT LES SITES D'ACTION DES NEMATOCIDES :
Le catabolisme du glucose.

II) INTERFERENCE AVEC LE METABOLISME ENERGETIQUE

Les benzimidazoles, le lévamisole, les tétrahydropyrimidines inhibent spécifiquement la fumarate réductase. Le cambendazole et le mebendazole inhibent, en outre, les enzymes de la glycolyse, la PEP carboxykinase, et le système de la succinate décarboxylase.

Les réactions de dégradation sont alors stoppées; il y a accumulation des substrats en amont avec déviation possible du métabolisme vers une autre voie (acide phospho-énolpyruvique ⟶ acide pyruvique..) et il y a disparition des produits terminaux et diminution de la synthèse d'A.T.P.

Ainsi privés d'énergie, les vers meurent d'épuisement.

L'action ovicide de certains anthelminthiques (benzimidazoles,thiophanate) relève du même mécanisme.

Ce mode d'action est complété pour le mébendazole et le cambendazole par une inhibition spécifique de l'enzyme permettant l'absorption intestinale du glucose (92).

III) INTERFERENCE AVEC LE FONCTIONNEMENT NEUROMUSCULAIRE

Certains anthelminthiques agissent sur les nématodes soit en mimant l'action de l'acétyl choline, soit en empêchant son hydrolyse soit encore en mimant le neurotransmetteur inhibiteur.

Les organophosphorés inhibent la cholinestérase : ils forment avec cette enzyme un complexe stable (la cholinestérase phosphorylée) qui perd ses propriétés pour l'hydrolyse de l'acétyl choline. Ils perturbent donc la repolarisation de la membrane myoépithéliale.

Le lévamisole et les tétrahydropyrimidines sont des cholinomimétiques. Ils se fixent sur les sites accepteurs de l'acétylcholine et entraînent la dépolarisation de la fibre musculaire. La fixation se fait plus lentement que celle du neurotransmetteur mais, elle est irréversible. Bien entendu, la cholinestérase n'a aucun effet sur ces molécules , la dépolarisation produite est permanente et elle provoque une

paralysie spastique du ver.

Cette fixation se produit également au niveau de la plaque motrice de l'hôte; mais, elle ne provoque des troubles que si la concentration en tétrahydropyrimidine est importante.

L'isomère lévogyre du tétramisole (lévamisole,D.C.) est 25 fois plus actif que l'isomère dextrogyre.

EAST et JENSSENS montrent l'existence d'un phénomène de tachyphylaxie (°) (26): Ascaris maintenu dans une solution de lévamisole à 100 ppm, recouvre une activité musculaire normale après quelques temps. Ascaris est alors insensible à l'action du lévamisole et du pyrantel. Ce phénomène montre que le lévamisole et le pyrantel agissent sur un même site d'action : le pyrantel et le lévamisole ne peuvent plus atteindre ce site déjà encombré par les molécules de lévamisole.

La pipérazine produit une hyperpolarisation de la membrane de la cellule myoépithéliale par simple contact. (elle mime le neurotransmetteur inhibiteur). Le seuil d'excitabilité augmente donc et la cellule ne peut plus se contracter : le ver est atteint de paralysie flasque. Celle-ci, cependant, est reversible car il n'y a pas de liaison stable entre le cellule et la pipérazine. Il est donc nécessaire de maintenir le parasite au contact de la pipérazine jusqu'à son expulsion de l'hôte.

De tels anthelminthiques ne peuvent être actifs que sur les vers libres dans la lumière digestive ou trachéobronchique. Ils n'ont pas non plus d'activité ovicide.

(°) Tachyphylaxie : tolérance rapide, obtenue par le contact d'une dose non mortelle de poison, qui empêche l'action d'une dose mortelle du même poison quelques minutes plus tard.

L'action principale des anthelminthiques sur le métabolisme énergétique et sur la coordination neuromusculaire peut être renforcée par d'autres effets :

. le lévamisole et l'albendazole empêchent la sécrétion de substances inhibant les lymphocytes et les monocytes : ce sont des stimulants de l'immunité (36).

De plus, le lévamisole provoque une accélération du transit digestif.

. la pipérazine a un pouvoir opsonisant ; elle favorise la phagocytose du nématode par les macrophages de l'hôte.

Les nématocides modernes concilient un pouvoir toxique et léthal sur les parasites au coeur de l'animal malade. Mais, leur action repose sur des phénomènes biologiques actifs ; l'anthelminthique doit être absorbé et métabolisé. L'intensité de la vie biologique des helminthes peut donc être un facteur limitant de l'efficacité anthelminthique.

Troisième partie

MODALITES D'EMPLOI ET CONSEQUENCES DE LEUR UTILISATION

A) LE MODE D'ADMINISTRATION

Divers protocoles d'utilisation des anthelminthiques sont possibles pour le traitement et la prophylaxie des maladies parasitaires. Alors que le protocole employé a peu d'importance pour des parasitoses banales, il en va tout différemment pour les parasites réputés difficiles à atteindre: ostertagiose de type II, oesophagostomose larvaire, larves en migration chez l'hôte, souches résistant aux anthelminthiques.... Pour eux, la voie d'administration et la répétition des doses peuvent avoir une importance considérable dans l'efficacité du traitement.

I) VOIES D'ADMINISTRATION

1) La voie digestive

Bien que certaines substances puissent être administrées par voie parentérale, la voie digestive reste habituelle pour l'administration des anthelminthiques, surtout lors de leur utilisation contre des parasites du tractus digestif.

.. Les présentations galéniques

La formulation n'intervient généralement pas sur l'activité; suspensions, pâtes, bolus , incorporation individuelle dans la ration.... ont, le plus souvent, la même efficacité (11, 7,29).

Cependant, dans quelques expérimentations, des variations d'activité en faveur des présentations en pâte apparaissent pour le thiabendazole et le cambendazole.

Des présentations spéciales, comme les bolus qui, déposés dans le réseau ou le rumen, relarguent la substance à un faible taux pendant plusieurs jours, peuvent avoir une activité supérieure sur les parasites difficiles à atteindre. (VINCENT.1980).

Certains anthelminthiques, très hydrosolubles (tétramisole) peuvent être administrés dans l'eau de boisson. Il faut prendre soin de mélanger la quantité nécessaire à seulement la moitié de

l'eau absorbée quotidiennement afin que la dose soit totalement prise en une journée. Alors seulement,l'efficacité est identique à une administration individuelle (60).

Par contre, quand l'anthelminthique est déposé sur le front d'un silo, l'activité globale, sur l'ensemble du troupeau, est inférieure à une administration individuelle du fait de différences dans le comportement alimentaire (7,38).

.. La fermeture de la gouttière oesophagienne

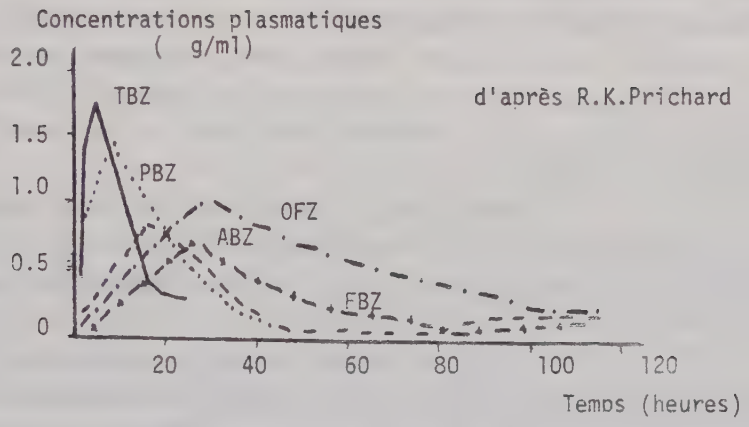
La fermeture de la gouttière oesophagienne a longtemps été considérée comme bénéfique pour l'efficacité des traitements anthelminthiques. Et, on la provoquait par tous les moyens (arrêt de l'abreuvement , administration dans du lait..). Elle permettait à la molécule d'atteindre rapidement la caillette à forte concentration et sans être dégradée dans le rumen.

Mais, des comparaisons sur l'efficacité des traitements lors d'administration intra ruminale et intra abomasale démentent cette théorie.

PRICHARD et coll. montrent (73) par des dosages sanguins d'anthelminthiques marqués au carbone 14 et à l'hydrogène tritié que :

- le thiabendazole est rapidement absorbé à partir du rumen et de la caillette; sa concentration plasmatique atteint rapidement un pic, mais, elle décroît tout aussi rapidement;
- le fenbendazole est beaucoup moins rapidement absorbé lors d'une administration intra-ruminale par rapport à une administration intra-abomasale; en corollaire, l'anthelminthique demeure plus longtemps dans le sang et,le parasite a un contact plus durable avec lui.

D'autres recherches indiquent les concentrations plasmatiques obtenues lors de l'administration de divers benzimidazoles dans le rumen.



TBZ : thiabendazole (44 mg/kg)
Tocco et col. (1964) et Prichard, Steel &Hennessy
PBZ : parbendazole (18 mg/kg) -Di Cuollo et coll. (1974)
FBZ : fenbendazole (5 mg/kg)
Duwel et coll. (1975)et Prichard, Steel & Hennessy
ABZ : albendazole (3,8mg/kg) - Di Cuollo et coll. (1977)
OFZ : oxfendanzole (4,53mg/kg) - Prichard et coll. (1978 et Tomlinson.

Figure 4

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES OBTENUES APRES ADMINISTRATION INTRA. RUMINALE DE DIVERS BENZIMIDAZOLES.

L'absorption digestive par l'hôte et la durée de la concentration sanguine active de certains anthelminthiques seraient des facteurs importants dans leur efficacité (cf.fig.4).

Les contrôles d'activité sont en accord avec cette théorie : le thiabendazole, l'oxibendazole, le mébendazole et le lévamisole dont l'absorption est rapide quelque soit la voie d'administration digestive sont moins actifs sur les larves inhibées dans la muqueuse que le fenbendazole, l'albendazole, le parbendazole lors d'administration intraruminale; l'efficacité de ces derniers est moins bonne quand ils sont administrés directement dans l'abomasum.

MARRINER montre que la voie orale est tout aussi valable, pratiquement, que la voie intraruminale ; en effet, à peine 5% de la substance gagne directement la caillette lors d'administration buccale (62).

En outre, BRISCOE et COLES calculent que 95% des vers sont détachés de la caillette une heure après le traitement par le lévamisole ; tandis que seulement 45,6% sont détachés 12 heures après un traitement par le fenbendazole (16). Mais, SMIDER et WILLIAMS remarquent qu'il existe encore des larves de 4e âge mortes ou dégénérées dans la caillette de jeunes bovins 7 à 9 jours après une administration unique de fenbendazole ou d'albendazole. La présence de ces larves confirme l'idée que le passage de ces anthelminthiques à travers l'abomasum se fait lentement mais longtemps (86).

Une partie de l'irrégularité de l'efficacité du fenbendazole sur les larves inhibées est d'ailleurs expliquée par un passage trop rapide dans la caillette.

Le rumen joue donc le rôle d'un réservoir libérant progressivement les anthelminthiques sans les dégrader. Le passage dans la caillette se ferait par voie digestive, mais aussi- par voie sanguine.

2) La voie parentérale

Le lévamisole a la même activité lorsqu'il est administré par voie orale, sous-cutanée, intramusculaire ou intrapéritonéale (8).

Cependant, BROONE et LEWIS (17) remarquent que l'activité sur le 5e stade larvaire de Dictyocaulus est un peu moins bonne lors d'administration orale (86,6% contre 100 % lors d'injection sous-cutanée).

Un essai d'utilisation du thiabendazole par voie parentérale (100 mg/kg en intra-musculaire) lui donne une activité supérieure (96,8%) sur les larves de Dictyocaulus par rapport à une administration orale (83,7%).

3) La voie per-cutanée

La voie per-cutanée, utilisable pour le lévamisole est un mode d'administration original dans la lutte contre les helminthes.

La préparation, utilisée à 10 mg de principe actif par kg, contient le plus souvent 10 % de lévamisole, 20 % de diméthylsulfoxyde (D.M.S.O.) et un solvant organique. Elle est appliquée en "pour-on " sur le dos, le long de la colonne vertébrale ou en " spot-on " sur un point quelconque de la peau. Les résultats sont équivalents à une administration sous-cutanée (66), exceptés pour quelques préparations où l'activité est moins bonne (78).

Des phénomènes d'irritation locale, le plus souvent bénins, peuvent apparaître avec certains solvants. Au plus, une escarification des couches superficielles guérissant en un mois peut se produire (44).

II) REPETITIONS EVENTUELLES

L'emploi des anthelminthiques se fait, le plus souvent, ponctuellement, en une seule intervention. L'administration quotidienne d'un anthelminthique pendant une période de temps variable est souvent de mise en oeuvre difficile. Cependant, elle permet parfois de diminuer la dose totale administrée tout en ayant une activité équivalente sur les parasites. Et, dans certains cas, l'administration quotidienne de la substance peut être très avantageuse par rapport à une administration unique.

1) Le traitement des animaux malades

Le thiabendazole, administré en une seule fois à la dose de 67 à 110 mg/kg, a les mêmes effets nématocides que 3 administrations quotidiennes de 12 mg/kg.

Le fenbendazole, administré une seule fois à la dose de 7,5 mg/kg a les mêmes effets que 1mg/kg de poids vif dans l'aliment quotidiennement pendant 5 jours et que 0,4 mg/kg pendant 14 jours et qu'une pierre à lécher dosée à 840 ppm. et laissée pendant 10 jours (la dose quotidienne ingérée en moyenne par chaque animal est 1 mg/kg) (29).

Des capsules administrées dans le rumen qui relarguent une dose moyenne journalière de 0,48 mg/kg d'oxfendazole pendant 5,5 jours ont une activité légèrement supérieure (différence non significative) à une administration unique de 2,5mg/kg sur les larves et les adultes d'Ostertagia (1).

2) La prophylaxie par administration quotidienne

L'administration quotidienne d'un anthelminthique pendant toute une saison de pâture, ou une partie de celle-ci, permet, d'une part, d'éviter que les parasites n'exercent leur action pathogène chez l'hôte, d'autre part, de diminuer l'excrétion des oeufs ou des larves par l'hôte; cela permet ainsi de diminuer la contamination des près tout en maintenant les animaux sur les parcelles.

En Angleterre, 24 boeufs sont répartis en 2 groupes par POTT et coll. (68) et sont placés sur 2 parcelles voisines.

Un groupe reçoit quotidiennement 1,5 mg de morantel tartrate par kg de poids vif dans l'aliment complémentaire, pendant 2 mois, de début mai à début juillet. Le deuxième groupe n'est pas traité.

Le dénombrement des larves sur la prairie montre que le niveau de contamination des deux parcelles est similaire de février à juillet ; c'est-à-dire, niveau moyen à la sortie de l'hiver et très bas en avril jusqu'à juillet. Par contre, en août, la parcelle de contrôle atteint un haut niveau de contamination qui se maintient en septembre et ne retombe

à un niveau moyen qu'en octobre. La parcelle pâturée par les animaux traités ne connaît qu'un faible pic en août.

Globalement, la contamination de cette parcelle est diminuée de 85% par rapport à la parcelle de contrôle pendant la période août-octobre.

La même différence existe dans l'excrétion des oeufs et des larves dans les fecès des 2 lots.

De plus, quelques signes de parasitisme gastro-intestinal et bronchique sont apparus dans le lot témoin et pas dans le lot traité.

Quelques anthelminthiques ont ainsi été employés :

. Le morantel à la dose journalière de 1,25 à 1,6 mg/kg de poids vif, administré dans l'aliment, donne de bons résultats contre les trichostrongles (68, 45, 32). Il empêche l'implantation des larves de 3e âge d'Ostertagia ostertagi et de Cooperia oncophora dans la muqueuse digestive.

Et, bien qu'habituellement inactif sur Dictyocaulus il en diminue l'excrétion des larves et l'implantation dans les poumons par action sur les stades présents dans le tractus digestif.

. Le lévamisole, administré dans l'eau de boisson, donne de bons résultats sur l'excrétion des larves de Dictyocaulus à la dose de 2,7 mg/kg/jour et sur l'excrétion des oeufs de trichostrongles à la dose de 3,5 mg/kg /jour.

3) Le traitement des helminthoses larvaires

Un nouveau concept est apparu lors des expériences sur les différentes voies d'administration digestive (intra abomasale, intraruminale, per os) : " la durée de la concentration active de l'anthelminthique au contact des parasites ".

La concentration active peut être maintenue plus longtemps par administration intraruminale pour certaines molécules ou par des administrations répétées. L'activité est alors fortement augmentée.

C'est ainsi que le thiabendazole, réputé peu actif sur les larves inhibées d'Ostertagia, se révèle être à 90 % actif à con-

dition de l'injecter en perfusion lente pendant plusieurs jours ou de l'administrer per os toutes les 12 heures (72).

La dose totale administrée peut d'ailleurs être très élevée sans être toxique pour l'hôte; la DL_{50} du thiabendazole chez les bovins est 700 mg/kg lors d'une administration unique, cette dose, régulièrement administrée sur 36 h. ne produit aucun effet néfaste (41).

Les larves d'A.suum, en migration chez la souris, sont tuées à 100 % après des administrations quotidiennes de 50 mg/kg de mébendazole pendant 4 jours.

Les larves de cestodes ne peuvent être éliminées qu'à condition d'utiliser certains anthelminthiques quotidiennement pendant plusieurs semaines.

L'administration répétée d'un anthelminthique peut donc être utile pour traiter certaines parasitoses telles que l'ostertagiose, oesophagostomose larvaires, souches résistantes.... Encore faut-il déterminer les posologies, les rythmes (déduits de la cinétique de la concentration sanguine ?) et les méthodes d'administration (pierres à lécher, bolus, aliments médicamenteux, eau de boisson....).

B) VARIATIONS DE LEUR EFFICACITE

Bien que l'efficacité anthelminthique des substances dont nous disposons est très bonne et voisine de 90.100%, elle peut subir de fortes variations en fonction de l'helminthe lui-même et de l'hôte : l'efficacité des nématocides modernes est limitée par la position des strongles et aussi, de plus en plus, par le risque d'apparition de phénomènes de résistance.

I) PHENOMENES DE RESISTANCE

Des souches de parasites résistant aux anthelminthiques sont connues depuis 1954 : H.contortus et la phénothiazine sont les premiers, découverts sur des moutons aux Etats-Unis. Depuis, des

souches résistant aux divers benzimidazoles, au levamisole et aux tétrahydropyrimidines ont été découvertes en Afrique du Sud, en Australie, en Amérique du nord. Ce sont des souches d'*Haemonchus contortus, Trichostrongylus colubriformis et Ostertagia circumcincta* chez les ovins et *Haemonchus contortus, Ostertagia ostertagi* chez les bovins

1) Définition

La résistance se définit comme "une augmentation significative en l'aptitude que possèdent des individus d'une population à tolérer des doses d'un produit qui tueraient la plupart des individus d'une population normale de la même espèce " (48).

Comme pour les insectes, une population de parasites est dite résistante à un anthelminthique s'il faut utiliser plus de 5fois la dose normale de cette drogue pour tuer la plupart des individus de cette population.

La caractéristique essentielle de cette résistance est qu'elle est héréditaire. On considère, en général, que des individus résistants sont présents dans une population normale. L'emploi répété d'un même anthelminthique exerce une pression de sélection qui favorise leur prolifération.

La résistance pourrait aussi être induite par des individus ayant survécu à une dose sub.léthale de la drogue.Au contact de celle-ci, le code génétique pourrait se modifier et être transmis aux générations suivantes (48).

Le niveau maximum de résistance d'une population est atteint quand celle-ci est composée à 100 % par des individus résistants. Mais, cette éventualité est très improbable dans les conditions de terrain et, nous pouvons espérer que, dès que la pression de sélection est supprimée, la fréquence des individus résistants diminue et revient au nombre initial.

Il existe une " résistance de famille " ("side-resistance "); une souche résistant à un anthelminthique résiste également

à un degré plus ou moins marqué, aux autres molécules de la même famille. Parfois, une " résistance croisée " (" cross-resistance") est mise en évidence : la souche résiste à plusieurs nématocides de structure chimique différente.

2) Incidence des résistances sur le terrain

Des souches résistantes sont détectées partout où elles sont cherchées. Dès 1954, DRUDGE découvre chez des moutons, aux Etats-Unis, une souche d'*Haemonchus contortus* qui résiste à la phénothiazine, puis, en 1964, il isole une souche résistant au thiabendazole. Celui-ci n'est efficace qu'à 34%, quand il est administré à 50 mg/kg ; il faut une dose de 80 mg/kg pour améliorer l'état général des moutons infestés.

D'autres souches ont été découvertes depuis en Australie, en Afrique du Sud, en Malaisie... sur les ovins et aussi sur les bovins.

.. Incidence chez les moutons

Au laboratoire de recherches pastorales d'Australie, 20 % des souches d'H.contortus isolées sur le terrain résistent à 50 mg/kg de thiabendazole. Et, dans certaines régions où le cheptel ovin subit de fréquents traitements anthelminthiques depuis plusieurs années, ces souches sont présentes dans 75% des troupeaux (54). On y découvre également des souches de *Trichostrongylus colubriformis et d'Ostertagia circumcincta* qui nécessitent 200 mg/kg pour être complétement éliminées.

HALL montre que ces souches se maintiennent pendant plusieurs générations, même en l'absence de tout traitement par les benzimidazoles.

La résistance au lévamisole est plus difficile à mettre en évidence. Elle existe cependant pour *Trichostrongylus vitrinus* et *Haemonchus contortus* sur lequel 3,25 mg/kg n'éliminent que 65% des individus au lieu de 95% pour une population sensible.

Une souche d'O.circumcincta résistant à un organophosphoré et des souches d'H.contortus et d'O.circumcincta résistant au morantel sont également recencées.

Récemment, HALL a découvert une souche d'O.circumcincta qui résiste à la fois au thiabendazole et au lévamisole ; KELLY a découvert une résistance croisée au lévamisole et au morantel.

SANGSTER et coll. ont découvert à Sidney (1979) des souches d'O.circumcincta et de T.colubriformis qui résistent aux trois anthelminthiques (80).

.. Incidence chez les bovins

Les recherches effectuées chez les bovins sont beaucoup moins nombreuses. MERLICH rapporte en 1973 la totale inéfficacité du thiabendazole à la dose de 55 mg/kg sur une souche d'H.contortus.

Il semble que les résistances au lévamisole et au morantel existent; elles sont difficiles à obtenir (mais possibles dans les conditions expérimentales) et le plus souvent, il suffit d'augmenter un peu les doses pour éliminer les souches.

Des travaux récents montrent une diminution de l'activité du lévamisole (28% au lieu de 96%) contre les O. ostertagi adultes provenant de larves ayant subi l'hypobiose.

3) Caractères physiologiques des souches résistantes

.. Pouvoir infestant et pouvoir pathogène

Des travaux réalisés par KELLY et coll. (49) sur des moutons, montrent que le pouvoir infestant (rapport entre le nombre de larves implantées et le nombre de larves ingérées) est plus élevé pour les souches d'H.contortus résistant au thiabendazole : 57,4% contre 39,6% pour les souches sensibles.

Elles libèrent plus d'oeufs par gramme de fecès que les souches sensibles. Ces oeufs résistent, eux aussi, à l'action ovicide des benzimidazoles et du thiophanate.

Les moutons infestés par la souche résistante présentent une anémie plus prononcée que ceux infestés avec le même nombre de larves d'une souche sensible.

D'autre part, sur les pâturages, le pouvoir infestant des larves se maintient plus longtemps.

.. Résistance de famille et résistance croisée

Des souches d'H.contortus qui résistent au thiabendazole développent une moindre sensibilité aux autres benzimidazoles. En particulier, le thiabendazole, le parbendazole, l'oxibendazole sont très peu actifs aux doses habituelles. Cependant, le thiabendazeole administré à la dose de 100 mg/kg a une activité variable, selon les souches, de 20 à 84% (97).Le mébendazole est inactif à la dose de 15 mg/kg, mais, il a une bonne activité à 25 mg/kg (40). Le fenbendazole, le cambendazole, l'oxfendazole, l'albendazole gardent une bonne efficacité (quelquefois légèrement diminuée (42)) aux doses normales ou légèrement supérieures (21,52,40).

Le lévamisole et le morantel sont, eux aussi, pleinement actifs (22,97); le thiophanate est inactif (40).

KATES a sélectionné une souche d'H.contortus avec le cambendazole. La souche obtenue est entièrement résistante au cambendazole, au thiabendazole, au mébendazole et à l'oxibendazole.

LE JAMBRE et coll. (1978) sélectionne une population d'O.circomcincta selon divers protocoles (57) :

- une souche est sélectionnée par un passage en série sur des moutons traités avec 50 mg/kg de thiabendazole à chaque génération de parasites, une autre souche est sélectionnée avec 4 mg/kg de morantel, une autre avec 3,2 mg/kg de lévamisole, une quatrième souche est sélectionnée en même temps par les 3 anthelminthiques, une 5e sert de témoin.

La DL_{95} des souches unisélectionnées est devenue respectivement supérieure à 200 mg/kg; 6,1mg/kg et 6,9 mg/kg. Les DL_{95} pour la souche multisélectionnée sont, respectivement pour le thiabendazole, le morantel et le lévamisole : 172 mg/kg; 9,2 mg/kg et 8,4 mg/kg.

Les DL_{95} pour la souche non sélectionnée sont : 14,5mg/kg; 2,8mg/kg; et inférieure à 1,6 mg/kg.

L'utilisation simultanée d'anthelminthiques de familles différentes ne permet donc pas de supprimer le risque d'apparition des phénomènes de résistance. Au contraire, les niveaux de résistance acquis pour chaque anthelminthique peuvent être supérieurs (cas du lévamisole et du morantel).

LE JAMBRE (56) retrouve des résultats analogues lorsque les anthelminthiques sont utilisés alternativement : l'utilisation alternative de différentes familles nématocides ne permet pas non plus d'éviter la sélection de souches résistantes.

.. Aspects biochimiques

L'incorporation du fenbendazole par H.contortus et T. colubriformis est plus grande pour les souches sensibles que pour les souches résistantes.

L'inhibition de la fumarate réductase par le thiabendazole est nettement moins forte sur les souches résistant à cet anthelminthique ; par contre, le lévamisole l'inhibe tout autant que celle des souches sensibles.

Les résistances aux anthelminthiques ne semblent pas encore être d'actualité en France. Cependant, il serait bon d'en tenir compte lors des prophylaxies systématiques pour en éviter l'apparition.

Nous avons vu que des individus génétiquement résistants pré-existent dans les populations sensibles. Simplement, l'emploi répété d'un même anthelminthique sélectionne ces individus jusqu'à ce qu'ils atteignent une fréquence maximale (cependant toujours inférieure à un) dans la population.

Il faut donc diminuer le nombre des traitements chimiques et utiliser plutôt au maximum les anthelminthiques efficaces et bon marché que sont la chaleur sèche de l'été et le froid de l'hiver. Associés à l'alternance dans l'emploi des familles anthelminthiques ces mesures devraient permettre de retarder l'échéance du phénomène de résistance.

II) ACTIVITE EN FONCTION DE LA SITUATION ET DE L'AGE DE L'HELMINTHE

L'effet pathogène des strongles est consécutif à leur présence dans la lumière du tractus digestif et des poumons, mais aussi, aux migrations larvaires dans l'organisme ou dans la paroi digestive et, pour certains, à l'accumulation des larves inhibées dans la muqueuse gastro-intestinale.

1) Action sur les formes de la lumière

Tous les nématocides atteignent bien et complètement ou presque tous les stades évolutifs des strongles vivant dans la lumière du tractus digestif. Qu'il s'agisse de formes adultes ou immatures, la sensibilité est, en général, élevée. Parfois, certains produits sont moins efficaces sur tel ou tel genre (*Nematodirus*, *Trichostrongylus*...) mais, l'alternance d'emploi et surtout le bilan parasitologique préthérapeutique permet de choisir le produit adéquat.

2) Action sur les larves en migration dans l'organisme

Toxocara, *Bunostomum*, *Strongyloïdes*, *Dictyocaulus*, possèdent, dans leur cycle, un stade larvaire pendant lequel ils sont disséminés dans l'organisme de l'hôte. Ils sont responsables de divers troubles (atteinte pulmonaire ou hépatique, dermite prurigineuse...) qu'il est nécessaire de pouvoir contrôler.

Peu de travaux concernent l'efficacité anthelminthique sur ces larves. Des recherches ponctuelles, dont voici quelques exemples, ont lieu chez les animaux de laboratoire et parfois chez les animaux de rente.

Le thiabendazole est inactif sur les larves de *T.canis* en migration chez la souris (31), mais il est très efficace sur celles de *Strongyloïdes* chez les bovins (93).

Le mebendazole est efficace à 100 % sur les larves d'*Ascaris suum* en migration dans la souris quand il est administré 4 jours

de suite à la dose de 50 mg/kg.

Le tétramisole, à 10 mg/kg, diminue le nombre de larves somatiques de *Toxocara* chez le chien (95).

Le fenbendazole a une certaine activité sur les larves de *Toxocara* en migration chez le veau.

Les larves en migration semblent dont être plus difficile à atteindre par les anthelminthiques que les formes de la lumière digestive ; mais, l'augmentation de la dose, ou la répétition des administrations permet à certains de les éliminer.

Des travaux devraient être réalisés sur les larves de Toxocara enkystées dans les tissus de bovins adultes afin de déterminer leur sensibilité. Une prophylaxie de l'ascaridose néonatale pourrait ainsi être réalisée plus efficacement.

3) Action sur les larves intrapariétales - l'inhibition des larves

Les nématocides agissent principalement sur le métabolisme énergétique et la coordination neuromusculaire des helminthes. Pour les larves enkystées dans les muqueuses digestives, et donc, inactives et immobiles, les anthelminthiques agissant sur le fonctionnement neuromusculaire se révèlent incapables d'agir. Quant à ceux interférant avec le métabolisme, ils ne peuvent avoir qu'une action limitée puisque les processus de nutrition des vers sont des plus réduits.

Lors d'une primo infestation, les larves en migration intrapariétale qui ont un métabolisme actif sont bien éliminées par de nombreuses substances. En revanche, comme le prouvent les " rechutes ", 3 semaines après vermifugation, les larves inhibées sont peu sensibles. Ces rechutes sont dues à la levée de l'inhibition larvaire quand la population adulte est éliminée du tractus digestif.

MICHEL attire l'attention sur la distinction entre les larves dont le développement est arrêté et celles dont le développement n'est que ralenti. La caractéristique essentielle d'une population de larves

inhibées est leur uniformité dans la taille et dans le stade évolutif (63).

Toutefois,s'il existe peut être une différence fondamentale dans les causes conduisant à une population inhibée ou à une population simplement ralentie, il n'y a, dans la biologie de ces larves, qu'une différence de degré ; même les larves inhibées ont un métabolisme actif, si ralenti soit-il. Seuls les virus et les spores bactériennes peuvent avoir un état quasiment minéral, tous métabolismes stoppés.

Néanmoins, la distinction entre ces deux types de larves explique les grandes variations d'efficacité des anthelminthiques.

.. Incidence de l'inhibition larvaire

Généralement, les strongles digestifs évoluent selon un cycle semi-direct avec passage intramuqueux au 4e stade larvaire (dans la caillette pour Ostertagia, dans l'intestin grêle et le caecum pour Oesophagostomum). Selon les espèces, cette phase dure de 1 à 3 semaines.

On parle d'inhibition des larves quand la durée de la phase intramuqueuse s'allonge de plusieurs mois (jusqu'à 5/6mois). Après leur ingestion, les larves infestantes pénètrent dans la muqueuse digestive, y subissent une ou deux mues et arrêtent toute activité, le plus souvent, à l'abri d'un nodule inflammatoire. Des larves peuvent ainsi s'accumuler en très grand nombre.

Ce phénomène n'est pas sans rappeler la diapause hivernale des insectes.

De nombreux travaux sont réalisés sur l'inhibition des larves d'Oesophagostomum et surtout d'Ostertagia. Cependant, bien que d'importance médicale et thérapeutique moins grande, ce phénomène existe aussi pour Haemonchus, Cooperia, Nematodirus et Dictyocaulus.

L'accumulation des larges d'Ostertagia dans la muqueuse abomasale représente le prétype II de l'ostertagiose, souvent asymptomatique. Ces larves reprennent leur développement à la suite de causes encore mal élucidées. On constate que cette reprise a lieu, le plus souvent, au printemps lors de la mise au pré ou au vêlage (ostertagiose de vêlage).

La levée de l'inhibition se fait progressivement, mais, chez une proportion d'animaux qui dépasse rarement 10%. Elle est très brutale : la sortie massive des larves d'Ostertagia représente le type II, d'une gravité extrême et aboutissant à la mort de l'animal.

.. Etiologie de l'inhibition des larves

L'étiologie de l'inhibition des larves est régulièrement rappelée par deux théories qui s'affrontent . L'une interprète le phénomène comme une conséquence de la réaction immunologique de l'hôte. L'autre attribue aux parasites un rôle primordial.

- La théorie immunologique

Lors d'une première infestation, l'hôte est sensibilisé à certains moments du cycle (en particulier lors des mues) par des antigènes larvaires. L'immunisation ne se développe que lentement; il faut toute une saison de pâture avant qu'elle ne s'installe (6). Ce n'est que lors d'un 2e contact avec l'antigène que des phénomènes immunologiques à médiation cellulaire ou humorale provoquent la formation d'un nodule inflammatoire et, par un mécanisme non exactement connu, inhibent le développement des larves dans la muqueuse dès la fin de la première saison de pâture.

Cette hypothèse permet d'expliquer que toutes les larves sont inhibées au même stade évolutif (L_4 ou L_5), juste après la mue et qu'elles ont toutes la même taille . La reprise du développement des larves au printemps ou au vêlage, correspond à une baisse passagère de l'état immunitaire de l'hôte.

Cette théorie a un certain nombre d'arguments contre elle ; en particulier, DUNCAN et coll. remarquent que des animaux indemnes de tout contact parasitaire peuvent héberger une population larvaire inhibée après 3/4 semaines seulement de pâturage (34,85).

Elle semble être plus applicable au cas de l'oesophagostomose où seuls les animaux réinfestés hébergent des larves en hypobiose et présentent les symptômes les plus graves (50).

- La théorie larvaire

L'autre théorie, émise par ARMOUR, en 1969, accorde un rôle primordial à l'état physiologique de la larve infestante et aussi, à des facteurs génétiques (5).

+ Etat physiologique des larves

L'ostertagiose de type II apparaît du mois de mars au mois de juin sur des animaux qui ont passé une première saison de pâture, qu'ils demeurent à l'extérieur ou qu'ils soient rentrés à l'étable pour l'hivernage. Seules les larves ingérées de septembre à février vont fournir la population larvaire inhibée. D'après KERBOEUF, 80 % des larves ingérées pendant cette période sont inhibées (50).

La saison agit de deux façons sur les larves infestantes, d'une part, par action directe des basses températures sur les larves : l'inhibition est d'autant plus importante que l'hiver est rigoureux (BLITZ et GIBBS. 1972); d'autre part, par l'hygrométrie : la sécheresse de l'été empêche les larves de s'échapper des fecès, l'humidité de l'automne leur permet d'en sortir, mais, elles sont susceptibles de subir l'hypobiose chez l'hôte (en région tropicale, l'inhibition se produit au moment de la saison sèche) (14).

Le mécanisme de la levée de l'inhibition est moins bien connu. Là encore, il existe une théorie immunitaire et une théorie larvaire comparant la reprise d'activité des larves à l'arrêt de la diapause des insectes.

+ Facteurs génétiques

En plus de facteurs externes aux parasites, les récents travaux sur les résistances aux anthelminthiques (57) montrent qu'il existe un facteur interne ; alors que seulement 0,1% des larves infestantes d'une souche sensible d'O.circumcincta sont inhibées, 2 % des larves d'une souche sélectionnée par le thiabendazole, le morantel et le lévamisole et 16% d'une souche sélectionnée par le lévamisole seul sont inhibées.

Inversement, l'activité du lévamisole n'est que de 28% (au lieu de 96% pour une population normale) sur les adultes

d'O.ostertagi issus de larves ayant subi l'hypobiose.

Or, la résistance aux anthelminthiques est d'origine génétique. Donc une composante génétique intervient probablement dans le comportement des larves.

.. Conséquences thérapeutiques

Ces larves, en position intramuqueuse, provoquent une inflammation aiguë, subaiguë et chronique responsable de la formation de nodules (" cuir maroquin " de l'ostertagiose, " grains de plomb " de l'oesophagostomose..) qui mettent le parasite à l'abri du contact avec l'anthelminthique. En fait, PRICHARD et coll. montrent, par des dosages de thiabendazole marqué au carbone 14, que l'absorption des anthelminthiques est plus grande (différence non significative) par les larves enkystées dans la paroi que par les adultes.

Le nodule parasitaire, au moins pour le thiabendazole, n'est pas un obstacle au passage de l'anthelminthique (71).

La relative tolérance aux anthelminthiques des larves en hypobiose est due essentiellement au ralentissement de leurs métabolismes. Les grandes différences d'efficacité du fenbendazole sur ces larves sont en relation avec des différences dans la profondeur de l'inhibition (53); tous les facteurs cités précédemment (état immunitaire de l'hôte, conditionnement des larves, code génétique...) interviennent dans la profondeur de l'hypobiose.

En plus, LANCASTER et HONG suggèrent que la durée de l'inhibition influe sur sa profondeur. D'où les termes " early L_4" et "Late L_4" (larve de 4e stade précoce et larve de 4e stade tardive) pour expliquer des différences de sensibilité; la larve tardive de 4e stade étant pratiquement intouchable ! DUNCAN et coll. montrent (34) cependant que l'efficacité de fenbendazole contre les larves inhibées n'est aucunement influencée par l'époque d'administration de l'anthelminthique (novembre ou janvier).

Le traitement du type II de l'ostertagiose a trouvé, en 1975, une solution : le fenbendazole. Aujourd'hui, l'albendazole et

l'oxfendazole se révèlent être, eux aussi, très efficacessur les larves inhibées.

Ces anthelminthiques sont effectivement efficaces sur des larves d'O.ostertagi en hypobiose, mais, pas sur toutes. Les larves dont le métabolisme est le plus ralenti demeurent insensibles.

Des traitements répétés (toutes les 12 heures) avec le thiabendazole permettent aussi d'éliminer certaines de ces populations ; mais, la mise en oeuvre d'un tel traitement est coûteuse et difficile à réaliser.

Le problème de l'ostertagiose ne sera résolu, et pour longtemps encore, que par sa prophylaxie qui est, théoriquement, facile. Il faut éviter de faire pâturer les bovins et surtout les veaux sur des prairies contaminées par Ostertagia dès les refroidissements de l'automne jusqu'à la mise en stabulation.

L'emploi d'aliments supplémentés en anthelminthiques pourrait aussi être tenté pendant cette période automnale afin de tuer les larves avant qu'elles ne s'implantent dans la muqueuse.

C) LE PROBLEME DES RESIDUS

Le problème des résidus est, de plus en plus, d'actualité. Le vétérinaire, dans son rôle d'hygiéniste, se doit d'y penser lors de tout acte thérapeutique et, en particulier, lors des traitements antiparasitaires. D'autant plus que leur utilisation dans les programmes de prophylaxie vise un grand nombre d'animaux.

La présence de résidus dans la viande est d'importance mineure car, lors de traitements prophylactiques, les animaux ne sont pas destinés à l'abattage dans les jours qui suivent. Lors de traitements curatifs, si l'abattage de l'animal est nécessaire (animal trop affaibli...) il n'est réalisé, le plus souvent, que pour le clos d'équarrissage !... Cependant, si l'emploi en continu des anthelminthiques se généralisait, il faudrait revoir la question.

Par contre, elle est d'importance primordiale chez les femelles laitières. Le parbendazole, le mébendazole, l'oxfendazole, le cambendazole dont des métabolites sont éliminés longtemps dans le lait, ne doivent pas être administrés aux femelles laitières. Le lait peut être commercialisé 3 jours après l'administration de thiabendazole, de thiophanate ou d'albendazole, 2 jours après le tétramisole et 1 jour après le lévamisole. Le fenbendazole et le morantel pour lesquels les recherches toxicologiques n'ont révélé aucun effet néfaste chez les animaux de laboratoire ne nécessitent pas de délai d'attente pour la commercialisation des denrées.

Mais, l'éleveur comprend et accepte facilement que le lait soit retiré de la consommation humaine lors du traitement d'une vache malade (d'autant plus facilement que sa production est alors souvent diminuée ...); par contre, il accepte difficilement de jeter, pendant plusieurs jours, le lait de toutes les femelles traitées au cours de la réalisation d'un plan de prophylaxie.

La publicité faite autour de l'administration des anthelminthiques au moment du vêlage souligne le gain de lait réalisé (69). En effet, des modifications hormonales, biochimiques ou immunologiques rendent les parasites plus sensibles (27,61). En particulier, MC BEATH remarque qu'il existe une corrélation entre l'augmentation de la production laitière par un traitement juste avant le vêlage et la contamination des pâturages par O.ostertagi (59)

Il est donc nécessaire d'étudier, en fonction des délais d'attente préconisés et de la durée de la persistance du colostrum le moment où, avant le vêlage, l'anthelminthique sera administré.

Quatrième partie

CONSEQUENCES DU TRAITEMENT ANTHELMINTHIQUE

Les anthelminthiques doivent éliminer des parasites sans nuire à celui qui les héberge. Aujourd'hui, la plupart des molécules possède ces deux propriétés. Cependant, dans certaines conditions, il arrive que les conséquences du traitement anthelminthique soient différentes de celles attendues.

A) CONSEQUENCES POUR LES HELMINTHES

Les parasites peuvent être tués directement sous l'action des anthelminthiques (benzimidazoles) ou simplement être emmenés en zone dysgénésique par le péristaltisme intestinal lors de dysfonctionnement neuromusculaire (pipérazine, organophosphorés...); les parasites ne tardent pas alors à mourir et à être expulsés.

Selon leur taille et leur localisation dans l'intestin, les helminthes vont être éliminés en entier (Toxocara..), ou être lysés et plus ou moins digérés par l'hôte (Haemonchus, la plupart des larves..)

Certains résistent à l'anthelminthique : soit parce que le spectre d'activité ne s'étend pas à leur genre, soit pour des raisons individuelles (résistance génétique, inhibition larvaire...). Les traitements antiparasitaires peuvent donc favoriser la prédominance d'un genre, ou même, d'une espèce dans les profils parasitaires. En Grande.Bretagne, les traitements systématiques favorisent la prédominance de la nématodirose chez les moutons. LE JAMBRE (55) a remarqué lors de traitements systématiques avec le lévamisole sur des moutons, outre une phénomène de résistance génétique, un accroissement de la fréquence d'O.trifurcata parmi la population vermineuse (0,1% d'O.trifurcata avant les traitements ; 9% ensuite).

Ils peuvent aussi sélectionner des souches génétiquement résistantes et susceptibles de subir l'inhibition larvaire.

Les traitements nématocides sont généralement suivis de la négativation de la coproscopie. Elle se réalise en 3 à 5 jours pour les " strongles " digestifs (79) et en 2 à 4 jours pour les strongles

respiratoires (33).

Cependant, les benzimidazoles et le thiophanate ont une action ovicide et, moins de 12 heures après l'administration orale, les oeufs recueillis dans les fecès ne peuvent évoluer en larves infestantes(51). La résistance génétique de certaines souches s'étend également à leurs oeufs et, ces anthelminthiques n'inhibent pas leur développement.

Tout traitement antiparasitaire doit être associé à un changement de pâturage vers une parcelle saine. Afin de minimiser la contamination de cette nouvelle parcelle, le changement ne doit avoir lieu que 12 heures après le traitement avec les substances ovicides et 48heures avec les autres anthelminthiques. Les oeufs encore excrétés à ce moment là proviennent, pour la plupart, de vers ayant éclaté. Ces oeufs sont donc immatures et incapables de se développer.

B) CONSEQUENCES POUR L'HOTE

I) LE TRAITEMENT N'A AUCUN EFFET

Si le traitement anthelminthique n'a aucun effet favorable sur un animal gravement parasité, c'est qu'il est peut être trop affaibli pour surmonter son état. Il faut souligner que ces substances ne font qu'éliminer les parasites. Elles ne restaurent pas un état organique déficient. Il peut donc être nécessaire d'associer au traitement spécifique un traitement adjuvant (réhydratant, antidiarrhéique, anti infectieux..) pour aider l'animal à passer le cap.

D'autre part, les anthelminthiques ne réparent pas les tissus lésés : une alvéole pulmonaire traversée par un parasite est perdue à jamais.

Le traitement peut également échouer quand il vise une ostertagiose de type II ou une oesophagostomose larvaire.

II) GUERISON ET RECHUTE

Habituellement, les entérites vermineuses sont stoppées en moins d'une semaine après le traitement. L'animal reprend alors progressivement du poids. Il faut 2 à 3 semaines pour que l'architecture de la muqueuse digestive se restaure après l'élimination des parasites (d'après ANGUS -1979- pour des moutons infestés par T.colubriformis et O.circumcincta).

Dans certains cas, après 2 à 3 semaines d'amélioration, la diarrhée reprend. Cette rechute n'est pas à mettre sur le compte d'une inefficacité de l'anthelminthique. Les nématodes adultes, présents dans la lumière digestive, exercent chez l'hôte une immunité de prémunition (°). Cette immunité se traduit par la réduction du nombre de parasites (une partie des larves ingérées sont éliminées sans s'implanter), par la diminution de la ponte des femelles adultes, et par l'inhibition (ou le ralentissement) du développement des larves.

Lors de l'élimination des adultes par l'anthelminthique l'immunité cesse et les larves responsables de la rechute clinique reprennent leur développement.

Il peut donc être nécessaire, lors d'infestation importante, de renouveler le traitement après trois semaines.

III) TOXICITE VRAIE DES ANTHELMINTHIQUES

A la dose et par la voie d'administration préconisées par les fabricants, quelques produits peuvent être responsables de troubles bénins.

A 100 mg/kg , le thiabendazole peut provoquer une légère hyperthermie sur des veaux , 4 jours après l'administration. Elle

---

(°) l'immunité de prémunition est une protection non stérilisante qui ne se manifeste qu'en présence du parasite et qui cesse dès que celui-ci est éliminé.

disparaît en 24 heures. Aucun trouble n'est observé chez les adultes à cette dose.

Le tétramisole, à 10 mg/kg peut provoquer 15 mn à 1 heure après l'administration des troubles bénins, larmoiement, ptyalisme, hypermotilité intestinale (action directe du tétramisole sur les fibres lisses de l'intestin), miction, inquiétude, agitation. Ces troubles se manifestent,le plus souvent, sur des animaux âgés, en bon état de nutrition, après administration intramusculaire (il s'agirait, en fait, d'une injection intra capillaire avec action directe de la molécule sur les ganglions nerveux). Ils disparaissent en l'espace de 1 à 24 heures.

De plus, lévamisole et tétramisole peuvent provoquer une réaction locale lors d'administration sous-cutanée (gonflement indolore). Pour l'éviter, il faut pratiquer l'injection là où le tissu conjonctif est lâche, sans léser la partie superficielle du muscle et sans injecter dans le derme. L'administration intra péritonéale est la mieux tolérée.

L'halaxon peut donner lieu à des manifestations d'intolérance de type anticholinestérasique. Ce sont des accidents imprévisibles n'étant pas toujours en rapport avec un surdosage. Ils se caractérisent par du ptyalisme, des raideurs musculaires et des myoclonies, de la diarrhée. Parfois, le système nerveux central est, lui aussi, atteint : l'animal est inquiet, présente des troubles de l'équilibre et parfois des convulsions.

Les antidotes sont l'atropine et la pralidoxine (Contrathion N.D.).

Le cambendazole peut provoquer une diminution passagère de la consommation alimentaire chez les moutons.

Les indices thérapeutiques sont souvent élevés : 2 à 4 pour le tétramisole, 5 pour l'halaxon, 8 pour le pyrantel et le lévamisole, 10/20 pour l'oxfendazole et le morantel, 40 pour l'oxibendazole, 65 pour le fenbendazole et 80 pour le thiophanate. Mais, des doses bien supérieures aux doses thérapeutiques peuvent être administrées, si l'on ne prend garde à toujours bien agiter le bidon d'anthelminthique avant et au cours d'un traitement de tout un cheptel. En effet, la plupart des molécules sont en suspension et, elles tendent à rédéposer plus ou moins rapidement dans le

fond du flacon où elles se concentrent.

200 mg/kg de thiabendazole provoquent chez le veau un essoufflement et une diarrhée muqueuse ; ces signes disparaissent en 24 heures.

1000 mg/kg provoque un decubitus pendant 2 jours.

Le tétramisole provoque des troubles dont l'intensité est proportionnelle à la dose administrée : dyspnée, contractions musculaires cloniques ,chute à terre, spasme... quelquefois, les animaux deviennent furieux. Ces symptômes se terminent avec la mort du sujet pour une dose de 90 mg/kg.

L'halaxon avec 5 ou 15 fois la dose recommandée et l'oxfendazole avec 30 fois la dose provoquent de la fièvre avec faiblesse, inappétence, perte de poids... de la diarrhée qui se terminent par la mort des 2/3 des animaux.

IV) PSEUDOTOXICITE

Il arrive que, après un traitement anthelminthique, des accidents surviennent. En particulier, lors d'ascaridose , un état fébrile associé à une entérite violente et à des troubles neuromusculaire peut apparaître.

Parfois, lors d'infestation par Dictyocaulus, il s'agit d'un oedème du poumon dont l'évolution imprévisible conduit l'animal vers la mort ou la guérison en 15 minutes.

Lors d'ostertagiose, l'anthelminthique peut déclencher une entérite brutale par laquelle l'animal se déshydrate complètement et meurt très rapidement: l'évolution vers la mort peut être plus lente en 3 semaines à 6 mois et ne survient qu'après un amaigrissement et une anémie intenses.

Ces toxicités post thérapeutiques sont, en fait, des phénomènes toxiniques ou hypersensibles provoqués,lors du traitement anthelminthique ,par la mort et la lyse massive des parasites.

Dans l'ascaridose , c'est la libération massive de toxines qui peut provoquer les troubles décrits.

Dans les autres helminthoses, il s'agit d'accidents d'hypersensibilité; la réaction organique face aux parasites n'est pas toujours bénéfique, elle peut être exagérée et entraîner un choc anaphylactique ou une réaction d'Arthus.

L'anaphylaxie se manifeste sous la forme d'un syndrome aigu asthmatique dans la dictyocaulose (oedème du poumon consécutif à la dégranulation des mastocytes et la libération de l'histamine).

Elle peut également être à l'origine d'un oedème important de toute la caillette dans l'ostertagiose. La fuite plasmatique intense peut tuer rapidement l'animal.

La réaction d'Arthus est responsable des microhémorragies localisées exactement à l'emplacement des parasites. Elle se traduit cliniquement par une diarrhée soudaine en 12 à 24 heures.

CONCLUSION

Le traitement des maladies parasitaires est, chez les animaux de rente, un constat d'échec ; elles coûtent trop cher à l'éleveur. La lutte ne doit s'envisager que pour une prévention de la strongylose maladie.

Les programmes de prophylaxie passent par l'utilisation des traitements anthelminthiques associés à des mesures agronomiques Nous avons vu les limites de l'efficacité des substances : des facteurs de variation tiennent à la molécule elle-même (spectre d'activité plus ou moins large) au parasite (résistance génétique, inhibition des larves), à l'hôte (immunisation) au mode d'administration (voie et rythme)

Enfin, il est nécessaire de connaître les moments d'intervention. L'administration peut se faire en continu, quotidiennement dans l'aliment, l'eau, les pierres à lécher, les bolus... Elle permet de maintenir le parasitisme à un niveau bas en empêchant l'implantation des larves et, par voie de conséquence, elle limite l'excrétion des oeufs dans les fecès et la contamination des pâturages.

Des traitements, toujours associés à une rotation de pâturage, peuvent être réalisés périodiquement quand le risque parasitaire est grand chez les animaux.

L'écologie des larves sur le pâturage permet de prévoir ce risque ; il est grand en début juillet et pendant la période automnale et aussi, pour les animaux sensibles, à la sortie de l'hiver. Les anthelminthiques sont donc administrés à ces moments-là en fonction de l'âge des animaux et de l'importance du parasitisme dans l'élevage.

VU : Le Professeur DORCHIES
Rapporteur

VU : le Directeur de l'Ecole
Vétérinaire
Professeur LAUTIE

VU : Le Président de la Thèse
Professeur LARROUY

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 14 JAN. 1981
P/ LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE PAUL SABATIER
par délégation, le Vice-Président,

Professeur L. LARENG

BIBLIOGRAPHIE

(1) ANDERSON (N), LABY (R.H.) - Activity against Ostertagia ostertagi of low doses of oxfendazole . Continuously released from intraruminal capsules in cattle - Aust. Vet. J. 1979, 55, 5, 244.246

(2) ANDRASKO (H), PACENOVSKY (J)et coll. - Anthelminthic efficacy of mebendazole premix on gastro intestinal and lung helminths of sheep -Veterinarstvi. 1975, 25, 9, 416.417

(3) ANTONOV (N.E.) - Efficacy of rafoxamide and Panacur against fasciolaris in domestic ruminants - Abstracts, Helminthological Abstracts (1980, n°315

(4) ARMOUR (J), DUNCAN (J.L.) - Activity of oxfendazole against inhibited larvae of Ostertagia ostertagi and Cooperia oncophora. - Vet. Record, 1978, 102, 12, 263.264

(5) ARMOUR (J), JENNINGS (F.W.), URQUART (G.M.) - Inhibition of Ostertagia ostertagi at the early 4 th larval stage - Res. Vet. Science, 1969, 10, 232-244

(6) ARMOUR (J), MICHEL (J.F.) et coll. - The control of bovine ostertagiosis - Vet. Record, 1977, 101, 1, 11.13

(7) BAKER (N.F.), FISK (R.A.), MILLER (J.E.) - Anthelminthic efficacy of oxfendazole in calves - Am. J. of Vet. Res. 1978, 39, 8, 1258.1261

(8) BECK (A.A.H.), BECK (A.A.), BORGES (V) et coll. - The effect of oral and injectable anthelmintic treatment in cattle - Revista do Centro de Ciencias Rurais, 1973, 3, 114, 157.162

(9)BECKER (W) - The use of Panacur in pregnant animals - In proceedings of the 2 nd European multicolloquy of parasitology. 1/6 sept. 1975 - Association of Yugoslav Parasitologists (1978)

(10) BENZ (G.W.), ERNST (J.V.) - Anthelminthic activity of albendazole against gastrointestinal nematodes in calves - Am.J.of Vet. Res. 1977, 38, 9, 1425-1426

(11) BENZ (G.W.), ERNST (J.V.) - Anthelminthic activity of fenbendazole against gastrointestinal nematodes in calves - Am. J. of Vet. Res. 1978, 39, 7, 1103-1105

(12) BENZ (G.W.), ERNST (J.V.)- Anthelminthic efficacy of albendazole against adult Dictyocaulus viviparus in experimentally infected calves - Am.J. of Vet Res. 1978, 39, 1, 1107.1108

(13) BENZ (G.W.), ERNST (J.V.) - Anthelminthic activities of B_{1a} fraction of avermectin against gastrointestinal nematodes in calves - Am.J. of Vet.Res. 1979,40,8,1187.1188

(14) BLITZ (N.M), GIBBS (N.C.) - Studies on the arrested development of Haemonchus contortus in sheep. The induction of arrested development -Termination of arrested development and spring rise phenomenon - Int. J. Parasitology, 1972, 2, 5.12 et 13.22

(15) BOCHIS (R.J.) et coll - Methyl-6-(phenyl sulfinyl) imidazo pyridine 2-carbamate, a potent new anthelminthic - J. of Medicinal Chemistry 1978, 21, 2, 235.237

(16) BRISCOE (N.G.), COLES (G.C.) - The speed of action of anthelmintics Vet. Record, 1980, 106, 3, 58

(17) BROONE (A.W.J.), LEWIS (J.A.) - Activity of levamisole against development stages of D.viviparus in experimentally infected calves - Vet.Record, 1974, 94, 24, 563.566

(18) BURGER (H.J) - Efficacy of febentel in sheep experimentally infected with five species of gastrointestinal nematodes - Vet. Record, 1978, 103, 26/27, 572.574

(19) CABRET (J), OUHELLI (H), DAKKAR (A) - Efficacité comparée du fenbendazole et du tétramisole sur les helminthes parasites du mouton au Maroc - Recueil de Med. Vét. 1979, 155, 10, 785-793

(20) CAIRNS (G.C.), HOLMDENT (J.H.) et coll. - The efficacy of cambendazole against gastrointestinal nematodes and lungworms in cattle - New Zealand Vet. J. 1975, 23, 3, 21.34

(21) CAMPBELL (N.J), HALL (C.A.) - The anthelmintic efficacy of albendazole against Fasciola hepatica and benzimidazole resistant strain of H.contortus and T.colubriformis in sheep - Res. in Vet. Science, 1979, 26, 1,90.93

(22) CAMPBELL (N.J.), HALL (C.A.), KELLY (J.D.), MARTIN (I.C.A)- The anthelmintic efficacy of non benzimidazole anthelmintics against benzimidazole resistant strains of H.contortus and T.colubriformis in sheep - Australian Vet. J. 1978, 54, 1, 23.25

(23) CHALMERS (K) - The efficacy of oxfendazole against natural infections of nematodes in cattle - New Zealand Vet. J. 1978, 26, 6, 162.164

(24) CHALMERS (K) - The efficacy of oxfendazole against naturally acquired Dictyocaulus spp in sheep and cattle - New Zealand Vet. J. 1979, 27, 1/2, 8.13

(25) CHANDRASEKHARAN (K) et coll. - A clinical trial with thiophanate against gastrointestinal helminths in calves - Kerala J. of Vet. Science, 1978, 9, 1, 167.170

(26) COLES (G.C.), EAST (J.M.), JENKINS (S.M.) - The mode of action of four anthelmintics - Experientia, 1974, 30, 11, 1265.1266

(27) CONNAN (R.M.) - Effect of lactation on the immune response to gastrointestinal nematodes - Vet.Record, 1976, 99, 24, 476.477

(28) CORNWELL (R.L.), JONES (R.M.), POTT (J.M.) - Controlled anthelmintic trials of morantel tartrate against experimental infections in calves - British Vet. J. 1973,129,6, 518.525

(29) CROWLEY (J.W.), FOREYT (W.J.), BLISS (D.H), TODD (A.C.) - Further controlled evaluation of fenbendazole as a bovine anthelmintic - Am.J. of Vet. Res. 1977, 38, 5, 689.692

(30) CROWLEY (J.W.), TODD (A.C.) BLISS (D.H.), KENNEDY (T.J.) - Efficacy of oxibendazole against adult and larval nematodes of cattle - Am. J. of Vet. Res. 1976, 37, 11,1285.1286

(31) DAFALLA (A.A) - A study of the effect of diethylcarbamazine and thiabendazole on experimental T.canis infection in mice- J. of Tropical medicine & Hygiene, 1972, 75, 8,158.159

(32) DOWNEY (N.E.), O'SHEA (J) - Calf parasite control by means of low level anthelmintic administred via the drinking water- Vet.Record, 1977, 100 , 13, 265.266

(33) DRUDGE (J.H.), LYONS (E.T.), TOLLIVER (S.C.) - Controlled test evaluation of fenbendazole against natural infection of lung worms in calves - Vet.Medicine & small animal clinician, 1978, 73, 3, 623.625

(34) DUNCAN (J.L), ARMOUR (J),BAIRDEN (K) - Autumn and winter fenbendazole treatment against inhibited 4 th stage O.ostertagi larvae in cattle - Vet. Record, 1978, 103, 10,211.212

(35) EUZEBY (J) - La thérapeutique anthelminthique - Cah. Med. Vét. 1978,47, 165.184

(36)FARMES (R.B), DILLON (P), CHOI (Y.S.) - Levamisole augments the cytotoxic T.cell response depending on the dose of drugs and antigen administered - Clinical & experimental Immunology 1977, 27, 3, 502.506

(37) FETISOV (V.L.) - Study of the efficacy of certains drugs against D. viviparus in cattle -Byulletin Vsesoyuznago Inst. Gel'mintologii, 1974,N14, 61.65

(38) FETISOV (V.L.), MAKSINA (T.P.) - Nilvern granules (20%) against Dictyocaulus and Muellerius - Veterinariya Moscow 1977, N.8 66.70

(39) GIBSON (T.E.), PARFITT (J.W.) - The action of five anthelmintics against O.circumcincta in lambs - British Vet.J. 1973,129, 3

(40) HALL (C.A.), KELLY (T.D.) et coll. - The dose response of several benzimidazole anthelmintics against resistant strains of H.contortus and T.colubriformis selected with thiabendazole - Res. in Vet. Science, 1978, 25, 3, 364.367

(41) HENNESSY (D.R.), PRICHARD (R.K.) - Death in cattle after administration of large dose of thiabendazole - Australian Vet.J. 1979, 55, 6, 298

(42) HERLICH (H) - Anthelmintic efficacy of albendazole in cattle : comparison of critical and controlled tests - Am.J.of Vet. Res. 1977, 38, 8, 1247.1248

(43) HOWARD (J), SAZ - Comparative energy metabolism of some parasitic helminths - J. of.Par. 1970, 56, 4, 634.642

(44) INDERBITZIN (F), ECKERT (J) - Efficiency and tolerability of " Citarin " L spot on " in the treatment of lung worms in cattle Praktishe Tierarzt. 1977, 58, 8 , 579.584

(45) JONES (R.M), POTT (J.M.), CORNWELL (R.L.) - Low level feed administration of morantel tartrate in the prophylaxis of experimental nematodes infection in lambs and calves - British Vet. J. 1978, 134, 2, 166.170

(46) KATES (K.L.), COGLAZIER (M.L.) et coll. Controlled trials with levamisole cambendazole and morantel tartrate against naturally acquired helminth infection in sheep - Proceeding of the Helm. Soc. Washington 1973, 40, 1, 87.91

(47) KELLY (J.D.), CHEVIS (R.A.F.), WHITLOCK (H.V.) -The anthelmintic efficacy of mebendazole against adult F.hepatica and a concurrent mixed nematode infection in sheep - New Zealand Vet.J. 1975, 23, 5, 81.84

(48) KELLY (J.D.), HALL (C.A.) - Resistance of animal helminths to anthelmintics . - Advances in pharmacology and chemotherapy 1977, 16, 89.127

(49) KELLY (J.D.), WHITLOCK (H.V.) et coll. - Physiological characteristics of free- living and parasitic stages of H.contortus susceptible or resistant to benzimidazole anthelmintics - Res. in Vet. Science, 1979, 25, 3, 376.389

(50) KERBOEUF (D) - Strongyloses gastrointestinales des ruminants ; données nouvelles sur la physiologie des larves infestantes et leurs conséquences - Bull. Groupements techniques Vet. 1979, 3, 33.42

(51) KIRSH (R) - In vitro and in vivo studies on the ovicidal activities of fendendazole - Res. in Vet. Science, 1978, 25, 3,263.265

(52) KISTNER (T.P.) WYSE (D) - Efficacy of fenbendazole against an ovine isolate of benzimidazole resistant H.contortus - Australian Vet. J. 1978, 54, 10, 469.470

(53) LANCASTER (M.B), HONG (C) - Action of fenbendazole on arrested 4 th stage larvae of O.ostertagi - Vet. Record, 1977, 101, 4, 81.82

(54) LE JAMBRE (L.F.), ROYAL (W.M.), MARTIN (J.P.) - The inheritance of thiabendazole resistance in H.contortus - Parasitology 1979, 78, 2, 107.119

(55) LE JAMBRE (L.F.), SOUTHCOTT (W.H.), DASH (K.M.) - Resistance of selected lines of O.circumcincta to thiabendazole, morantel tartrate andlevamisole - Intern. J. Parasitology 1977, 7, 6, 473.479

(56) LE JAMBRE (L.F.) et coll. - Effectivness of broad spectrum anthelmintics against selected strains of T.colubriformis Australian Vet. J. 1978, 54, 12,570.574

(57) LE JAMBRE (L.F.) et coll. - Development of simultaneous resistance in O.circumcincta to thiabendazole morantel tartrate and levamisole - Intern. J. Parasitology, 1978, 8, 6, 443.447

(58) LYONS (E.T.), DRUDGE (J.H.), TOLLIVER (S.C.) - Controlled test of paste formulation of cambendazole against natural infections of D.viviparus in calves - Vet.Med. Small animals clinician, 1978, 73, 7, 921.923

(59) MC BEATH (D.G.), DEAN (S.P.), PRESTON (N.K.) - The effect of a preparturient fenbendazole treatment on lactation yield in dairy cows - Vet. Record, 1979, 105, 22, 507.509

(60) MAC KENNA (P.B.) - The anthelmintic efficacy of thiabendazole and levamisole against inhibited H.contortus larvae in sheep New Zealand Vet.J. 1974, 22, 9, 163.166

(61) MC QUEEN (J.P.), COTTIER (K) et coll - Effects of anthelmintics on dairy cow yields-New Zealand of experimental Agriculture 1977, 5, 2, 115.119

(62) MARRINER (S), BOGAN (J.A.)- Ruminal bypass with benzimidazole anthelmintics - Vet Record, 1979, 105, 11, 261

(63) MICHEL (J.F.) - Testing anthelmintics against arrested nematodes larvae - Vet.Record, 1978, 102, 17, 389.390

(64) MILHAUD (G), PINAULT (L), BOUCHEZ (N) - Résidus de cambendazole dans la viande et les abats d'animaux traités - Rec.Méd.Vét. 1978, 154, 1, 43.47

(65) NIEC (R) et coll. - The anthelmintic action of thiophanate in cattle- Revista de Medicina Veterinaria, 1979, 60, U,19.21

(66) ORTIZ (E) et coll. - Efficacy of a new preparation of levamisole for cutaneous application in cattle - Gaceta Veterinaria 1977, 39, 322, 368.377

(67) PLUIMERS (E.J.) - With yield increase in dairy cows after treatment with thiabendazole - Praktische Tierarztl. 1978, 59, 10, 809

(68) POTT (J.M.), JONES (R.M.), CORNWELL (R.L.) - Observations on parasitic gastroenteritis and bronchitis in grazing calves : effect of low level feed incorporation of morantel in early season - Intern. J. Parasitol. 1979, 9,2, 153.157

(69) POUPLARD (L) - Anthelmintic treatment of dairy cows - Vet.Record, 1978, 103, 19, 434

(70) PRICHARD - Sheep anthelmintics. Epidemiology and control of gastrointestinal parasistes of sheep in Australia - Australian Congress of Par. 1978,75.107

(71) PRICHARD (R.K.), DONALD (A.D.) et coll. - Factors involved in the relative anthelmintic tolerance of arrested 4th stage larvae of O.ostertagi - Vet.Record,1978,102,17,382

(72) PRICHARD (R.K.), HENNESSY (D.R.), STEEL (J.W.) - Prolonged administration : a new concept for increasing the spectrum and effectiness of anthelmintics - Vet. Par. 1978,4,4, 309.315

(73) PRICHARD (R.K.), KELLY (J.D.), THOMPSON (H.G.) - The effects of benzimidazole resistance and route of the administration on the uptake of fenbendazole and thiabendazole by H.contortus and T.colubriformis - Vet. Par. 1978, 4, 3, 243.255

(74) RAHMAN (M.S.), BRYANT (G) - Studies of regulatary metabolism in M.expansa : effects of cambendazole and mebendazole - Intern. J. for Par. 1977, 7, 5, 403.409

(75) RAYNAUD (J.P.)- Strongyloses gastro intestinales des bovins. Epidémiologie - Bull. Groupt. Techniques Vet. 1979,n°3,67.76

(76) REINECKE (R.K) - Chemotherapy in the control of helminthosis - Vet.Par. 1980, 6, 255.292

(77) ROBERTS (S) , REW - Mecanism of action of some anthelmintics - J.Vet. Pharmacol. Therap. 1978, 1, 183.198

(78) ROWLANDS(D.T.), BERGER (J) - Levamisole : anthelmintic activity in calves following dermal application - J. the South African Vet. Assoc. 1977, 48,2, 85.93

(79) SAMIZADEH-YAZD (A), TODD (A.C.)- Anthelmintic activities of fenbendazole against N.helvetianus in cattle : effect on egg production, embryogeny and development larval stages- Am. J. of.Vet. Res. 1978, 39, 10, 1668.1671

(80) SANGSTER (N.C.) et coll - T.colubriformis and O. circumcincta resistant to levamisole, morantel tartrate and thiabendazole : occurence of field strain- Res. in Vet. Science, 1979, 25, 1, 106.110

(81) SANGSTER (N.C.) et coll - The effect of single and divided dose administration on the efficacy of fenbendazole against adult stages of benzimidazole resistant sheep trichostrongylids - Res. in Vet. Science, 1979,26,1, 85.89

(82) SATHIRANESAN (V), PETER(C.T.) - Comparative efficacy of thiabendazole Nilverm and promintic against gastro intestinal nematodes of goats - Kerala J. of Vet. Science 1972, 3, 143.157

(83) SELIM (M.K), TAWFIK (M.A.) - Efficiency of Banminth against T.vitulorum in buffalo calves and experimentally infested mice - Assiut. Vet. Medical J. - 1977, publié 1978, 4, 7, 99.108

(84) SIMON VICENTE (F), RAMAJO MARTIN (V) - Anthelmintic , larvicidal and ovicidal action of oxibendazole against O.ostertagi, C.oncophora and mcmasteri in experimentally infected calves - Ann. centro de Edalfologia y Biologia Applicada del C.S. I.C, 1976, 2, 75.84

(85) SMITH (H.J)- Inhibited development of O.ostertagi, C.oncophora and N. helvetianus in parasitic free calves grazing fall pastures - Am. J. Vet. Res. 1974, 35, 938.945

(86) SNIDER (T.G.), WILLIAMS (J.C.) - Recovery of dead early 4 th stage O. ostertagi following benzimidazole administration - Vet. Record, 1980, 106, 2, 34

(87) SOAD (M.B.E.), RUBIN (R) - Efficacy of fenbendazole against adult D. viviparus in experimentally infected calves - Am. J.of. Vet. Res. 1977, 38, 9, 1427.1428

(88) THEODORIDES (V.J.) et coll. - Efficacy of oxibendazole against gastro intestinal nematodes of cattle - Am. J. of.Vet. Res. 1976, 37, 10, 1207.1209

(89) THEODORIDES (V.J.) et coll. - Efficacy of albendazole against gastro-intestinal nematodes of cattle - Am.J. of.Vet.Res. 1976, 37, 12, 1517.1518

(90) THOMAS (H) - The efficacy of febantel on gastrointestinal nematodes in sheep - Res. in Vet. Science, 1978, 25, 3, 290.293

(91) THOMAS (H) - Ovicidal activity of febantel - New Zealand Vet. J. 1979, 23, 12, 273.275

(92) THOMAS (G), CHENG - The control of parasites : the role of the parasite Uptake mecanisms and metabolic interference in parasites as related to chemotherapy - The helminthological Soc. of Washington 1977, 44, 1

(93) THOMAS (J) et coll. - Urticaire linéaire récidivante mobile au cours de la strongyloïdose - Guérison par le thiabendazole Bull. Soc. Path. Exot. 1971, 64, 4, 486.497

(94) TIGIN (Y), ULUTAS (M) - Experimental chemotherapy with thiabendazole against dicroceliasis and gastrointestinal nematodia-

sis in sheep at Karacabecy state farm)-Ankara Universitesi Veteriner Fahültesi Derzsi 1973, 20,213 391.404

(95) TONGSON (M.S.), JAYRIT (A.M.) - Effect of tetramisole on the somatic T.canis larvae in white rats - Philippine J. of Vet. Med. 1975, 14, 2, 53.64

(96) TURPIN (M) - Le thiophanate; nouvelle molécule anthelminthique strongylicide - Essais d'efficacité comparée sur le terrain - Bull. Soc. Vet. Pratique de France, 1979,63, 8, 615.619

(97) WEBB (R.F.), JACKSON (A.R.G.), MC CULLY (C.H)- The efficacy of various anthelmintics against field population of H.contortus resistant to thiabendazole - Australian Vet. J. 1978, 54, 10, 501.502

(98) WEISSENBURG (H), MLELA(W.S.) - Efficacy of parbendazole on Trichostrongylidae in cattle - Tierärztliche Umshau, 1974,29, 5, 272.273

(99) WILLIAMS (J.C.) et coll - Efficacy of albendazole against inhibited early 4 th stage of O.ostertagi - Vet.Record, 1977, 101, 24, 484.486

(100) WILLIAMS (J.C.) et coll. - Effect of albendazole on gastrointestinal parasites in cattle - Am. J. of.Vet. Res. 1977,38, 12, 2037.2038

101) WILLIAMS (J.C.) et coll - Anthelmintic activity of oxbendazole against gastrointestinal parasites of cattle- Proceedings of the Helminthological Soc. of Washington 1978,45, 1, 129.131.